

**Stereoselektive Silylierung
chiraler 1-Aminoallylmetall-Verbindungen
mit anschließender
Oxidativer Desilylierung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaftlichen Fachbereiche (Fachgebiet Chemie)
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Joachim Sommer
geboren in Friedberg (Hessen)

Gießen 2001

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1995 bis Dezember 2000 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen

D 26

Dekan:	Prof. Dr. Jürgen Janek
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hubertus Ahlbrecht
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Rainer Askani

Tag der mündlichen Prüfung:	29.6.2001
-----------------------------	-----------

Das Experiment ist mein Lehrmeister!

Es fordert mich heraus.

Es gibt mir Antworten.

Es stellt mir neue Fragen.

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>1.1</u>	<u>CHIRALE β-HYDROXYCARBONSÄUREN</u>	1
<u>1.1.1</u>	<u>Beispiele für langkettige β-Hydroxycarbonsäuren in der Natur</u>	1
<u>1.1.2</u>	<u>Darstellungsmöglichkeiten für chirale β-Hydroxycarbonsäuren</u>	3
<u>1.2</u>	<u>ASYMMETRISCHE SYNTHES ÜBER EIN HOMOENOLAT-SYNTHON</u>	5
<u>1.3</u>	<u>OXIDATIVE DESILYLIERUNG</u>	6
<u>1.3.1</u>	<u>Mechanismus der oxidativen Desilylierung</u>	7
<u>1.3.2</u>	<u>Einige verwandte Beispiele</u>	9
<u>2</u>	<u>AUFGABENSTELLUNG</u>	13
<u>3</u>	<u>DARSTELLUNG DER ALLYLAMINE</u>	17
<u>3.1</u>	<u>DARSTELLUNG DES CHIRALEN AUXILIARS (S)-2-METHOXYMETHYLPYRROLIDIN (1)</u>	17
<u>3.2</u>	<u>DARSTELLUNG DER ALLYLAMINE 2 MIT SEKUNDÄREM α-KOHLENSTOFFATOM</u>	18
<u>3.3</u>	<u>DARSTELLUNG DER ALLYLAMINE 3 MIT PRIMÄREM α-KOHLENSTOFFATOM</u>	19
<u>4</u>	<u>CHIRALE β-SILYLIERTE KETONE</u>	21
<u>4.1</u>	<u>SILYLIERUNG DES METALLIERTEN 1,3-DIPHENYLALLYLAMINS 2b</u>	21
<u>4.1.1</u>	<u>Reaktivität und Struktur des metallierten 1,3-Diphenylallylamins 4b</u>	21
<u>4.1.2</u>	<u>Induktionsbestimmung</u>	25
<u>4.1.3</u>	<u>Optimierung der Silylierung des 1,3-Diphenylallylamins 2b</u>	26
<u>4.1.4</u>	<u>Bestimmung der absoluten Konfiguration der Ketone 5</u>	28
<u>4.2</u>	<u>SILYLIERUNG DES METHYLPHENYLALLYLAMINS 2c</u>	29
<u>4.2.1</u>	<u>Silylierung der Metallverbindung 4c in polarem Ether</u>	30
<u>4.2.2</u>	<u>Silylierung der Metallverbindung 4c in unpolaren Ethern</u>	30
<u>4.2.3</u>	<u>Silylierung der Metallverbindung 4c in unpolaren Lösungsmitteln</u>	31
<u>4.2.4</u>	<u>Zusammenfassung</u>	32
<u>4.2.5</u>	<u>Variation der Größe des Silylierungsreagenzes</u>	34
<u>4.2.6</u>	<u>Optimierung der Silylierung von 4c mit Diphenylmethylchlorsilan</u>	35
<u>4.2.7</u>	<u>Variation des Elektrophils</u>	36
<u>4.2.8</u>	<u>Bestimmung der absoluten Konfiguration der Ketone 7</u>	38
<u>4.3</u>	<u>SILYLIERUNG DES HEXYLPHENYLALLYLAMINS 2d</u>	40
<u>4.3.1</u>	<u>Optimierung der Silylierung der Kaliumverbindung K-4d in TBME</u>	40

4.3.2	<u>Optimierung der Silylierung der Lithiumverbindung Li-4d in TBME</u>	41
4.3.3	<u>Optimierung der Silylierung der Metallverbindung 4d in THF</u>	43
4.3.4	<u>Regioselektivität der Silylierung von 4d</u>	44
4.3.5	<u>Einfluss der Zutropfgeschwindigkeit des Elektrophils auf die Regioselektivität</u>	49
4.3.6	<u>Einfluss des Elektrophils auf die Regioselektivität</u>	50
4.3.7	<u>Isomerisierung des Allylamins 12b</u>	53
4.3.8	<u>Vergleich verschiedener Elektrophile bei Substitution von Li-4d in TBME</u>	54
4.3.9	<u>Vergleich verschiedener Elektrophile bei Substitution von K-4d in TBME</u>	55
4.3.10	<u>Vergleich verschiedener Elektrophile bei Substitution von Li-4d in THF</u>	56
4.3.11	<u>Bestimmung der absoluten Konfiguration der Ketone 9</u>	57
4.3.12	<u>NMR-spektroskopische Untersuchung des lithiierten Hexylphenylallylamins Li-4d</u>	58
4.3.13	<u>Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse</u>	63
5	<u>CHIRALE β-SILYLIERTE ALDEHYDE</u>	65
5.1	<u>SILYLIERUNG DES CINNAMYLAMINS 3b</u>	65
5.1.1	<u>Struktur der Cinnamyllithium-Verbindung 13b</u>	65
5.1.2	<u>NMR-spektroskopische Untersuchungen der Lithiumverbindung Li-13b</u>	68
5.1.3	<u>Bestimmung der Regio- und Stereoselektivität der Silylierung von 13b</u>	72
5.1.4	<u>Optimierung der Silylierung des metallierten Cinnamylamins 13b</u>	74
5.1.5	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	77
5.1.6	<u>Stereoselektivität der Silylierung von 13b</u>	78
5.2	<u>SILYLIERUNG UND ALKYLIERUNG DES ALLYLAMINS 3a</u>	80
5.2.1	<u>Zur Konfiguration der 1-Aminoallylmetall-Verbindungen</u>	80
5.2.2	<u>Vorarbeiten zur Silylierung und Alkylierung des Allylamins 3a</u>	83
5.2.3	<u>Metallierung und Silylierung des Allyl-SMP's 3a</u>	84
5.2.4	<u>Gefahr der Doppelsilylierung der 1-Aminoallylkalium-Verbindung K-13a</u>	85
5.2.5	<u>NMR-spektroskopische Untersuchung der 1-Aminoallylkalium-Verbindung K-13a</u>	86
5.2.6	<u>Zweite Metallierung und Alkylierung des silylierten Enamins 14a</u>	89
5.2.7	<u>Hydrolyse des Enamins 14c und Aufarbeitung zum Aldehyd 16c</u>	90
5.2.8	<u>Darstellung von ent-16c durch Vertauschen der Reaktionsreihenfolge</u>	92
5.2.9	<u>Darstellung von ent-16c durch Transmetallierung des stannylierten Enamins 27</u>	94
5.2.10	<u>Optimierungsschritte der Eintopfreaktion</u>	96
5.2.11	<u>Abfangreaktion des Kaliumsilylallylamins K-13c mit Ethylhalogeniden</u>	98
5.2.12	<u>Versuche zur Darstellung der Lithiumverbindung Li-13c</u>	100
5.2.13	<u>Einfluss der Abgangsgruppe</u>	102

<u>5.2.14</u>	<u>Einfluss des Niederschlags</u>	105
<u>5.2.15</u>	<u>Einfluss der Silylgruppe</u>	107
<u>5.2.16</u>	<u>Einfluss von THF als Lösungsmittel</u>	109
<u>5.2.17</u>	<u>Abfangreaktionen von K-13c mit verschiedenen Elektrophilen</u>	110
<u>5.2.18</u>	<u>Bestimmung der absoluten Konfiguration der silylierten Aldehyde 16</u>	113
<u>5.2.19</u>	<u>NMR-spektroskopische Untersuchung der Silylaminoallylkaliumverbindung K-13c</u>	115
<u>5.2.20</u>	<u>Modellvorstellung zum metallierten 3-Silylenamin K-13c</u>	116
<u>5.3</u>	<u>OXIDATION UND REDUKTION DER CHIRALEN β-SILYLIERTEN ALDEHYDE 16</u>	118
<u>6</u>	<u>OXIDATIVE SPALTUNG DER KOHLENSTOFF-SILIZIUM-BINDUNG</u>	121
<u>6.1.1</u>	<u>Darstellung der chiralen β-Hydroxyketone 5d, 7o und 9l</u>	121
<u>6.1.2</u>	<u>Darstellung der chiralen 1,3-Diole 22 und β-Hydroxysäuren 25</u>	123
<u>6.1.3</u>	<u>Bestimmung der absoluten Konfiguration der Alkohole anhand der Drehwerte</u>	124
<u>7</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	127
<u>7.1</u>	<u>¹³C-NMR-VERSCHIEBUNGEN VON 1-SMP-AMINOALLYLMETALL-VERBINDUNGEN</u>	127
<u>7.2</u>	<u>KOPPLUNGSKONSTANTEN VON 1-SMP-AMINOALLYLMETALL-VERBINDUNGEN</u>	129
<u>7.3</u>	<u>STRUKTUR UND INDUKTION DER 1-SMP-AMINOALLYLMETALL-VERBINDUNGEN</u>	131
<u>7.4</u>	<u>RESÜMEE</u>	134
<u>8</u>	<u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	137
<u>8.1</u>	<u>APPARATIVE ANGABEN</u>	137
<u>8.2</u>	<u>REAGENZIEEN UND LÖSUNGSMITTEL</u>	138
<u>8.3</u>	<u>DARSTELLUNG DER ALLYLAMINE</u>	140
<u>8.3.1.1</u>	<u>(S)-(2)-Methoxymethylpyrrolidin SMP (1)</u>	140
<u>8.3.2</u>	<u>Sekundäre Allylamine</u>	141
<u>8.3.2.1</u>	<u>Darstellung des Allylnitrils (2a)</u>	141
<u>8.3.2.2</u>	<u>Darstellung der Allylamine (2b, c, d)</u>	142
<u>8.3.2.3</u>	<u>1-(1,3-Diphenyl-allyl)-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (2b)</u>	142
<u>8.3.2.4</u>	<u>1-((E)-1-Methyl-3-phenyl-allyl)-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (2c)</u>	143
<u>8.3.2.5</u>	<u>1-((E)-1-Hexyl-3-phenyl-allyl)-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (2d)</u>	144
<u>8.3.3</u>	<u>Primäre Allylamine</u>	145
<u>8.3.3.1</u>	<u>(-)-1-Allyl-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (3a)</u>	145
<u>8.3.3.2</u>	<u>(-)-1-((E)-3-Phenyl-allyl)-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (3b)</u>	146
<u>8.4</u>	<u>DEPROTONIERUNG UND SILYLIERUNG DER SEKUNDÄREN ALLYLAMINE</u>	147
<u>8.4.1</u>	<u>Allgemeine Arbeitsvorschrift</u>	147
<u>8.4.2</u>	<u>Darstellung des Acetals zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses</u>	148

<u>8.4.3</u>	<u>Phenylketone</u>	148
<u>8.4.3.1</u>	<u>(S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-1,3-diphenylpropanon (5a)</u>	148
<u>8.4.3.2</u>	<u>(S)-(-)-3-(Trimethyl-silanyl)-1,3-diphenylpropanon (5b)</u>	149
<u>8.4.4</u>	<u>Methylketone</u>	150
<u>8.4.4.1</u>	<u>(R)-(+)-4-Phenyl-4-(dimethyl-phenyl-silanyl)-butan-2-on (7a)</u>	150
<u>8.4.4.2</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-4-(trimethyl-silanyl)-butan-2-on (7b)</u>	150
<u>8.4.4.3</u>	<u>(R)-(+)-4-Phenyl-4-(methyl-diphenyl-silanyl)-butan-2-on (7c)</u>	151
<u>8.4.4.4</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-pentan-2-on (7d)</u>	152
<u>8.4.4.5</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-hexan-2-on (7e)</u>	152
<u>8.4.4.6</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-heptan-2-on (7f)</u>	153
<u>8.4.4.7</u>	<u>(R)-4-Phenyl-octan-2-on (7g)</u>	153
<u>8.4.4.8</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-dodecan-2-on (7h)</u>	154
<u>8.4.4.9</u>	<u>(S)-(-)-5-Methyl-4-phenyl-hexan-2-on (7i)</u>	154
<u>8.4.4.10</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-hept-6-en-2-on (7j)</u>	155
<u>8.4.4.11</u>	<u>Essigsäure-4-oxo-1,2-diphenyl-pentylester (7l)</u>	155
<u>8.4.4.12</u>	<u>(1S,2R)-(+)-Essigsäure-4-oxo-1,2-diphenyl-pentylester (syn-7l)</u>	156
<u>8.4.4.13</u>	<u>(1R,2R)-(+)-Essigsäure-4-oxo-1,2-diphenyl-pentylester (anti-7l)</u>	156
<u>8.4.4.14</u>	<u>(R)-(-)-4-Oxo-2-phenyl-pentanonsäure (7m)</u>	157
<u>8.4.5</u>	<u>Hexylketone</u>	158
<u>8.4.5.1</u>	<u>(R)-(-)-1-Phenyl-1-(dimethyl-phenyl-silanyl)-nonan-3-on (9a)</u>	158
<u>8.4.5.2</u>	<u>(R)-(-)-1-Phenyl-1-(trimethyl-silanyl)-nonan-3-on (9b)</u>	159
<u>8.4.5.3</u>	<u>(R)-(-)-2-Phenyl-decan-4-on (9c)</u>	159
<u>8.4.5.4</u>	<u>(R)-(-)-3-Phenyl-undecan-5-on (9d)</u>	160
<u>8.4.5.5</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-dodecan-6-on (9e)</u>	161
<u>8.4.5.6</u>	<u>(S)-(-)-2-Methyl-3-phenyl-undecan-5-on (9f)</u>	161
<u>8.4.5.7</u>	<u>(R)-(-)-4-Phenyl-dodec-1-en-6-on (9g)</u>	162
<u>8.4.5.8</u>	<u>(R)-(-)-1-Phenyl-1-methylsulfanyl-nonan-3-on (9h)</u>	163
<u>8.4.5.9</u>	<u>1-Deutero-1-phenyl-nonan-3-on (9i)</u>	163
<u>8.4.5.10</u>	<u>1-[1-Hexyl-3-phenyl-3-(dimethyl-phenyl-silanyl)-allyl]-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (12b)</u> ...	164
<u>8.5</u>	<u>DEPROTONIERUNG UND SILYLIERUNG DER PRIMÄREN ALLYLAMINE</u>	165
<u>8.5.1</u>	<u>Allgemeine Arbeitsvorschrift</u>	165
<u>8.5.2</u>	<u>Vorschrift A - erst Silylieren, dann Alkylieren</u>	165
<u>8.5.3</u>	<u>Vorschrift B – erst Alkylieren, dann Silylieren</u>	165
<u>8.5.4</u>	<u>Vorschrift C – Ummetallieren von stannyliertem Enamin</u>	166
<u>8.5.5</u>	<u>Bestimmung des E/Z-Verhältnisses</u>	166
<u>8.5.6</u>	<u>Bestimmung des Diastereomerenüberschusses</u>	166
<u>8.5.7</u>	<u>Reinigung der Aldehyde 16</u>	167
<u>8.5.8</u>	<u>NMR-spektroskopische Untersuchung von K-13c</u>	167

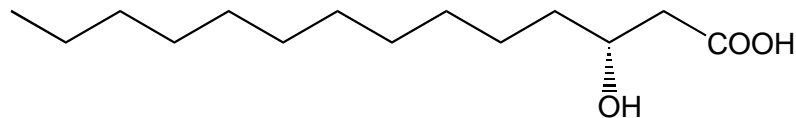
8.5.8.1	1-[3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-propenyl]-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (14a)	168
8.5.8.2	1-(Isopropyl-(dimethyl-phenyl-silanyl)-allyl)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (15i)	169
8.5.8.3	(R)-(+)-3-Phenyl-3-(dimethyl-phenyl-silanyl)-propanal (16b)	169
8.5.8.4	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-butanal (16c)	170
8.5.8.5	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-pentanal (16d)	171
8.5.8.6	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hexanal (16e)	172
8.5.8.7	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-heptanal (16f)	172
8.5.8.8	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-tetradecanal (16g)	173
8.5.8.9	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-octadecanal (16h)	174
8.5.8.10	(S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-trimethylsilanyl-propanal (16j)	175
8.5.8.11	(S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-methylsulfonyl-propanal (16k)	175
8.5.8.12	(S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-4-phenyl-butanal (16l)	176
8.5.8.13	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hex-5-enal (16m)	177
8.5.8.14	(R)-(-)-3-(Trimethyl-silanyl)-heptanal (19a)	177
8.5.8.15	(R)-(-)-3-(Methyl-diphenyl-silanyl)-heptanal (19b)	178
8.6	REDUKTION DER ALDEHYDE	179
8.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift	179
8.6.1.1	(R)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-phenyl-propanol (20b)	179
8.6.1.2	(R)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-butanol (20c)	180
8.6.1.3	(R)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-pentanol (20d)	181
8.6.1.4	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hexanol (20e)	181
8.6.1.5	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-heptanol (20f)	182
8.6.1.6	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-tetradecanol (20g)	183
8.7	OXIDATION DER ALDEHYDE	184
8.7.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift	184
8.7.1.1	(R)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-phenyl-propansäure (23b)	184
8.7.1.2	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-butansäure (23c)	185
8.7.1.3	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-pentansäure (23d)	186
8.7.1.4	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hexansäure (23e)	186
8.7.1.5	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-heptansäure (23f)	187
8.7.1.6	(R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-tetradecansäure (23g)	187
8.8	OXIDATIVE DESILYLIERUNG	189
8.8.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift	189
8.8.2	Fluorsilane	189
8.8.2.1	4-Phenyl-4-(fluoro-dimethyl-silanyl)-butan-2-on (7n)	189
8.8.2.2	(R)-4-Phenyl-4-(fluoro-methyl-phenyl-silanyl)-butan-2-on (7p)	190
8.8.2.3	(R)-(-)-1-Phenyl-1-(fluoro-dimethyl-silanyl)-nonan-3-on (9k)	191
8.8.3	β-Hydroxyketone	191
8.8.3.1	(R)-(+)-4-Hydroxy-4-phenyl-butan-2-on (7o)	191

8.8.3.2	(S)-(-)-3-Hydroxy-1,3-diphenyl-propan-1-on (5d)	192
8.8.3.3	(R)-(+)-1-Hydroxy-1-phenyl-nonan-3-on (9l)	193
8.8.4	1,3-Diole	193
8.8.4.1	(R)-(+)-1-Phenyl-propan-1,3-diol (22b)	193
8.8.4.2	(R)-(-)-1,3-Butandiol (22c)	194
8.8.4.3	(R)-(-)-1,3-Hexandiol (22e)	194
8.8.4.4	(R)-(-)-1,3-Heptandiol (22f)	195
8.8.4.5	(R)-(-)-1,3-Tetradecandiol (22g)	196
8.8.5	β-Hydroxysäuren	196
8.8.5.1	(R)-3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäure (25b)	196
8.8.5.2	(R)-(-)-3-Hydroxypentansäure (25d)	197
8.8.5.3	(R)-(-)-3-Hydroxy-heptansäure (25f)	198
8.8.5.4	(R)-(-)-3-Hydroxy-tetradecansäure (25g)	198
8.9	NEBENPRODUKTE	199
8.9.1.1	(2-Methyl-allyl)-phenyl-silan (35)	199
8.9.1.2	tert-Butoxymethyl-dimethyl-phenyl-silan (32)	200
9	FORMELVERZEICHNIS	201
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	205
11	LITERATURVERZEICHNIS	207

1 Einleitung

1.1 Chirale β -Hydroxycarbonsäuren

1.1.1 Beispiele für langkettige β -Hydroxycarbonsäuren in der Natur



Die (*R*)-3-Hydroxytetradecansäure ist ein wichtiger Grundbaustein des Lipids A. Lipid A wiederum ist Bestandteil der Zelloberfläche gramnegativer Bakterien.¹ Das Lipopolysaccharid ist für die meisten endotoxischen Aktivitäten dieser Bakterien verantwortlich. Neben den endotoxischen Wirkungen wie Fieber und tödlicher Schock besitzen die komplexen Lipopolysaccharide auch positive Wirkungen, wie immunstimulierende und tumornekrotisierende Wirkung.^{2,3} Die Struktur des Lipids A ist erstmals von der Gruppe um *O. Westphal* 1954 aufgeklärt worden.⁴ Dabei zeigte sich, dass sehr viele verschiedene Bakterienarten eine gemeinsame Grundstruktur aus einem β -(1 \rightarrow 6) verknüpften D-Glucosamin-Disaccharid, das an den 1 und 4' OH-Gruppen phosphoryliert und an den Positionen 2, 2', 3 und 3' im allgemeinen mit (*R*)- β -Hydroxy- und/oder (*R*)- β -Acetyloxyfettsäuren acyliert ist.⁵ Die am häufigsten vorkommende Fettsäure ist die (*R*)-3-Hydroxytetradecansäure (**25g**).

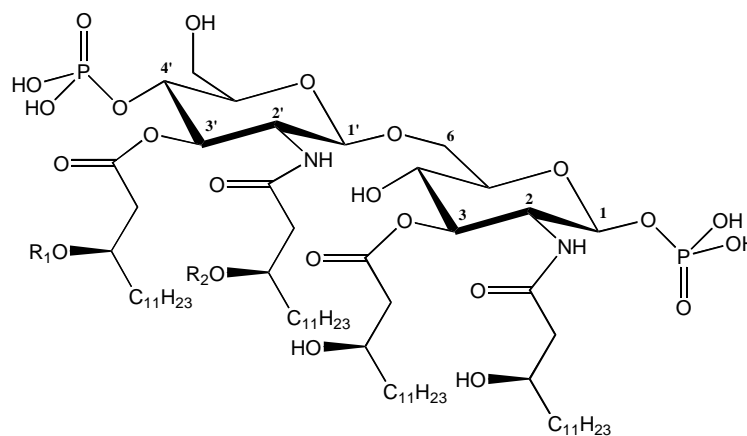


Abbildung 1 Lipid A (*Escherichia Coli*: $R_1 = \text{COC}_{13}\text{H}_{27}$, $R_2 = \text{COC}_{11}\text{H}_{23}$)

Das Lipid A von *Escherichia Coli* ist bereits aus den Monosacchariden und den entsprechenden Fettsäuren synthetisiert worden.^{6,7} Von entscheidender Bedeutung ist dabei die optische Reinheit der β -Hydroxycarbonsäure. Denn bei einem Enantiomerenüberschuss von 93 %ee entsteht das Lipid A in einer Enantiomerenreinheit von nur noch 75 %ee und enthält 16 Isomere.

Die (*R*)-3-Hydroxytetradecansäure (**25g**) ist außerdem ein Kernbaustein von Tetrahydrolipstatin,⁸ ein vielversprechendes Medikament gegen Fettleibigkeit.⁹ Ebenso ist es ein Baustein des Isariin, einem Metaboliten des Pilzes *Isaria Cretacea*.¹⁰

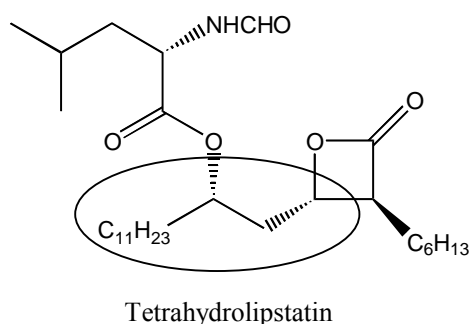


Abbildung 2

Auch andere enantiomerenreine β -Hydroxysäuren spielen in der Natur eine wichtige Rolle. Im Folgenden sollen ein paar langkettige β -Hydroxysäuren und deren Bedeutung vorgestellt werden.

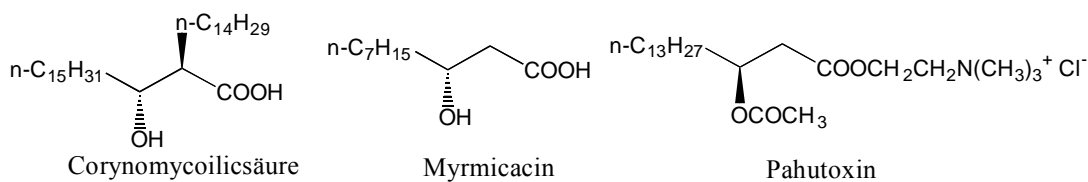


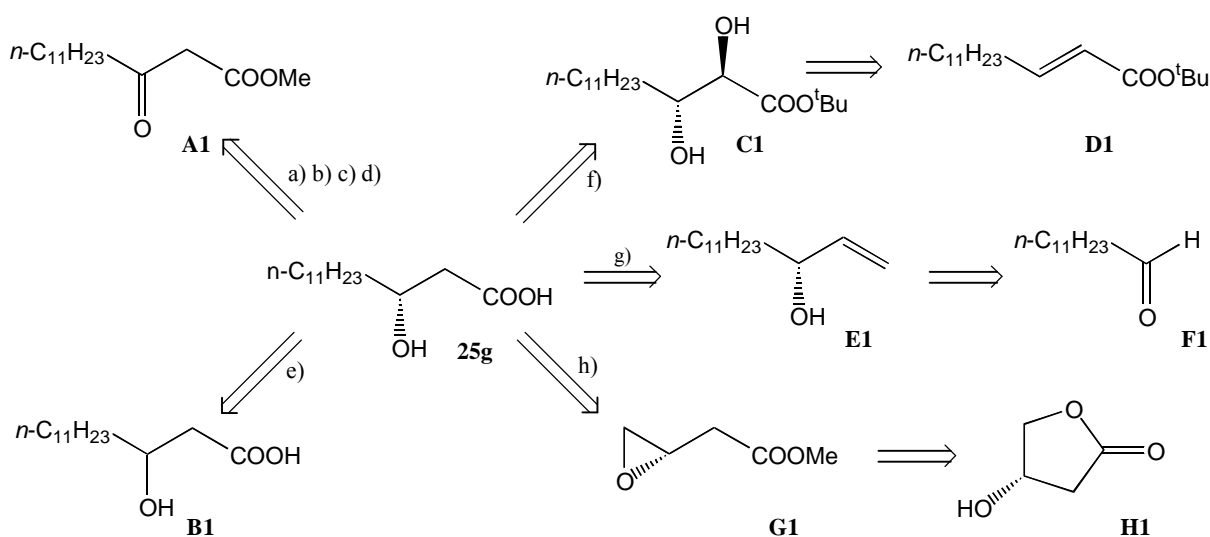
Abbildung 3

Corynomycoilic acid is a component of the cell wall of Mycobacteria with interesting biological properties.¹¹

The D-(-)-3-Hydroxydecanoic acid (Myrmicacin) is a component of the secret of the leaf-cutting ant.¹² Und Pahutoxin is a toxic secret of the Hawaiian Boxerfish.¹³

1.1.2 Darstellungsmöglichkeiten für chirale β -Hydroxycarbonsäuren

Solche relativ einfachen Naturstoffe fordern immer wieder die Synthetiker aus aller Welt heraus, die Leistungsfähigkeit ihrer neuen Synthesemethoden unter Beweis zu stellen. Das Studium dieser Synthesemethoden wiederum liefert einen guten Überblick darüber, welche Bedeutung den enantiomerenreinen β -Hydroxysäuren beigemessen wird und welche eleganten Wege nach dem heutigen Stand der Forschung zur Verfügung stehen, diese darzustellen.



Schema 1

Der am häufigsten eingesetzte Weg geht über die stereoselektive Reduktion des entsprechenden β -Ketoesters **A1**:

- Enantiofaciale Hydrierung mit modifiziertem Raney-Nickel und anschließender dreifacher Umkristallisierung mit Dicyclohexylamin,¹⁴
- asymmetrische Hydrierung mit Ru(II)-Binap-Katalysator in Methanol,¹⁵
- über *Noyori*'s Asymmetrische Reduktion,¹⁶
- asymmetrische Reduktion durch Fermentierung mit Bäckerhefe.¹⁷

e) Ein eher klassischer Weg führt ausgehend von der achiralen β -Hydroxysäure^{18, 19} **B1** über die Lipase-katalysierte kinetische Racematspaltung.^{20, 21}

f) Ein geschickter aber langer Weg führt vom α,β -ungesättigten Ester **D1** über eine Asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*.²²

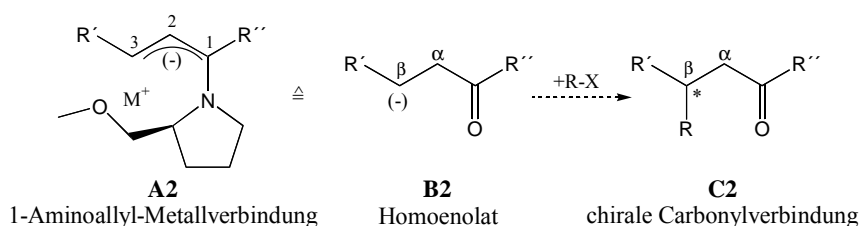
g) Ausgehend vom Aldehyd Dodecanal (**F1**) gelangt man über eine asymmetrische Allylboration mit Allyldiisopinocampheylboran (entstanden aus (+)- α -Pinen) nach Oxidation zum chiralen Homoallylalkohol **E1**, der mit Kaliumpermanganat zur (3*R*)-Hydroxytetradecansäure (**25g**) oxidiert werden kann.²³

h) Und schließlich ist von *Hollingsworth* eine aufbauende Synthese entwickelt worden, die ausgehend von (*S*)-3-Hydroxy- γ -butyrolacton²⁴ (**H1**) über (*R*)-Oxiranessigsäureessigester²⁵ (**G1**) zur enantiomerenreinen (*R*)-3-Hydroxytetradecansäure (**25g**) führt.

Wie oben schon erwähnt setzten die meisten der genannten Synthesen die komplette Kohlenstoffkette voraus. Jedoch zählen stereoselektive C-C-Verknüpfungen zu den wichtigsten und auch schwierigsten Schritten in einer Synthese. Eine sehr elegante Möglichkeit die Aldolverbindungen zwischen dem α -C- und β -C-Atom aufzubauen sind katalytische asymmetrische Aldolreaktionen (katalytische Varianten der Mukaiyama-Aldol-Reaktionen²⁶ oder Aldolase-katalysierte Reaktionen²⁷).

1.2 Asymmetrische Synthese über ein Homoenolat-Synthon

Die stereoselektive C-C-Verknüpfung am β -C-Atom einer Carbonylverbindung lässt sich geschickt über ein Homoenolat- oder d^3 -Synthon²⁸ **B2** realisieren.^{29, 30, 31} Dazu werden bevorzugt Allylmetallreagentien eingesetzt.³² Problematisch bei Allylmetallreagentien ist die Regiokontrolle des elektrophilen Angriffs. Das 1/3-Regioisomerenverhältnis der kinetisch gelenkten Substitution ambidenter Anionen³³ wird in komplexer Weise von den Substituenten, vom Gegenion, vom Solvens und dem Elektrophil beeinflusst.^{32, 33, 34}



Schema 2

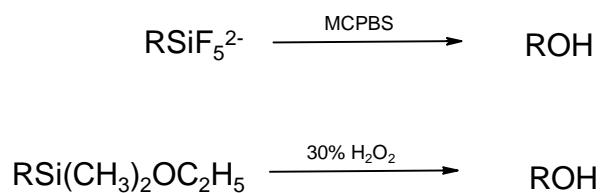
In unserem Arbeitskreis werden seit langem 1-Aminoallylmetall-Verbindungen als Homo-enolatäquivalente mit einer hohen 3-Selektivität eingesetzt.^{35, 36, 29} Insbesondere eine Phenylgruppe in 3-Position trägt zur Stabilisierung des Allylanions und zur Regiokontrolle bei.

Die stereochemische Information lässt sich mit einem kovalent gebundenen chiralen Auxiliar auf das gewünschte Zentrum am C3-Kohlenstoff übertragen (CIPE-Effekt)³⁷. Unter Verwendung des chiralen Auxiliars (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin (SMP)³⁸ (**1**) werden bei hoher 3-Regioselektivität gute bis sehr gute Enantiomerenausbeuten bei der Alkylierung und Silylierung von 1-Aminoallylalkalimetall-Verbindungen erzielt.^{39, 40, 41, 42}

Nach dem Abfangen der chiralen Metallverbindung **A2** mit einem Elektrophil und der anschließenden Hydrolyse entstehen in β -Position chiral substituierte Carbonylverbindungen **C2**. Durch Variation des Lösungsmittels und/oder durch Zusatz stark polarer Cosolventien ist häufig auch die absolute Konfiguration am C3-Kohlenstoff zu steuern.⁴² Bei in 3-Position phenylsubstituierten Allylaminen ist durch die stabilisierende Wirkung des Phenylrings auf das benachbarte anionische Zentrum die Metallverbindung **A2** direkt durch Deprotonierung mit *t*-BuLi bzw. der *Lochmann-Schlosser*-Base *t*-BuLi/KOT⁴³ zugänglich.^{39, 42, 44} Im Falle nicht-phenylstabilisierter Enamine ist die Verbindung **A2** nur durch Transmetallierung der entsprechenden stannylierten Enamine mit BuLi darstellbar.^{41, 45}

1.3 Oxidative Desilylierung

Bis 1978 galt die Silylgruppe als inert gegenüber Oxidationsmitteln. *K. Tamao* und *M. Kumada* gelang als ersten die Abspaltung der Silylgruppe an Fluorosilikaten mit Hilfe von *m*-Chlorperbenzoesäure in Dimethylformamid.⁴⁶ Später verfeinerten sie das Verfahren, indem sie Siloxane unter relativ milden Bedingungen mit 30 %igem Wasserstoffperoxyd zu den entsprechenden Alkoholen umsetzten.⁴⁷

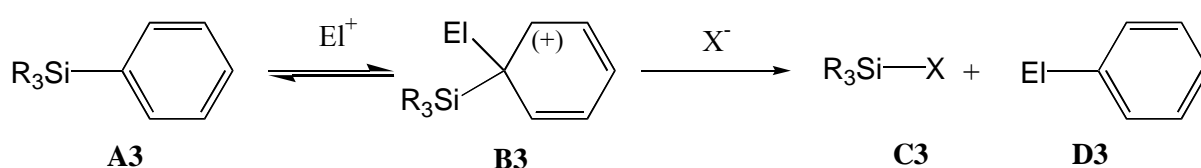


Damit war ein für die organische Synthese wichtiges Syntheseäquivalent entwickelt, die Silylgruppe als Stellvertreter für die Alkoholgruppe. Aufgrund ihrer zur Alkoholgruppe oder einem geschützten Alkohol komplementären Eigenschaften ist die Silylgruppe als Stellvertreter der Alkoholgruppe von großer Bedeutung.

Die Silylgruppe ist praktisch unter fast allen Reaktionsbedingungen der organischen Synthese inert. Sie besitzt keine freien Elektronenpaare, die unerwünschte Koordinationen mit Metallreagenzien, Elektrophilen oder Lewis-Säuren eingehen können. Mit ihren interessanten elektronischen Eigenschaften⁴⁸ wie dem α -Effekt und dem β -Effekt und dem elektropositiven Charakter gegenüber einem Nachbarkohlenstoffatom ist die Silylgruppe komplementär zur Hydroxygruppe. Die Silylgruppe kann leicht als Elektrophil, z.B. als Dimethylphenylchlorosilan, oder als Nukleophil, z.B. als Bis(phenyldimethylsilyl)cuprat, in ein Molekül eingebaut werden. Und nicht zuletzt ist der deutlich größere sterische Anspruch für die asymmetrische Synthese nutzbar. Die anschließende oxidative Spaltung der C-Si-Bindung verläuft unter Retention, so dass die eingeführte Stereoinformation erhalten bleibt.

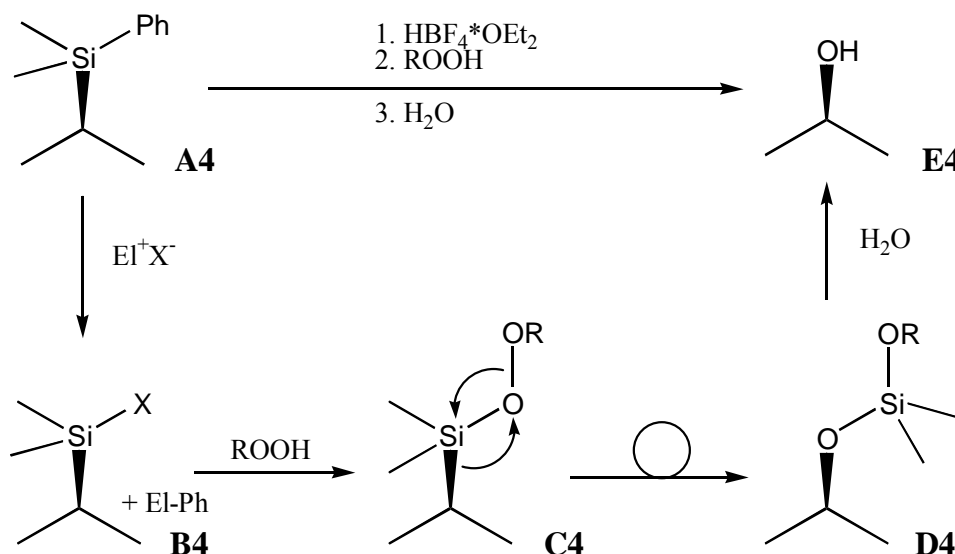
1.3.1 Mechanismus der oxidativen Desilylierung

*I. Fleming*⁴⁹ machte als erster Phenylsilane **A3** der oxidativen Spaltung der Kohlenstoff-Silizium-Bindung zugänglich. Vorausgegangen waren Untersuchungen von Eaborn⁵⁰ über die Spaltung der Aryl-Silan-Bindung mit Hilfe von Elektrophilen (Protodesilylierung).⁵¹ Diese Spaltung, die einer klassischen, elektrophilen aromatischen Substitution (ipso-Substitution **B3**) entspricht, führt zu dem mit dem Elektrophil substituierten Aromaten **D3** und dem mit dem entsprechenden Gegenion X^- substituierten Silan **C3**.



Schema 3

Der zweite Schritt ist die Oxidation der Si-X-Bindung mit Hilfe eines Peroxyds. Diese Reaktion wurde als erstes von *E. Buncl*⁵² entdeckt, der bei dem Versuch Peroxysilane darzustellen eine 1,2-Wanderung der Substituenten **C4** von Silizium auf Sauerstoff beobachtete. Dabei inseriert das benachbarte Sauerstoffatom in einer konzertierten oder Zweistufen-Umlagerung in die C-Si-Bindung. Dieser Reaktionsmechanismus ähnelt einer *Baeyer-Villiger*-Oxidation oder der Oxidierung einer Boranverbindung mit alkalischem Wasserstoffperoxyd. Während Borane aufgrund ihres leeren p-Orbitals direkt reagieren, benötigt die Silylgruppe ein Nukleofug (Halogen, Amin- oder Etherrest) das dem Peroxyd den nukleophilen Angriff auf das Silizium ermöglicht, da reine Alkyl- und Phenylsilane gegenüber der Oxidation inert sind. Ebenso wie bei der Oxidierung von Boranen verläuft auch dieser Prozess vollständig unter Retention und somit unter Erhalt der stereochemischen Information am Kohlenstoffatom.⁴⁹ Bei der anschließenden Hydrolyse wird das Siloxan **D4** gespalten und der gewünschte Alkohol **E4** freigesetzt.



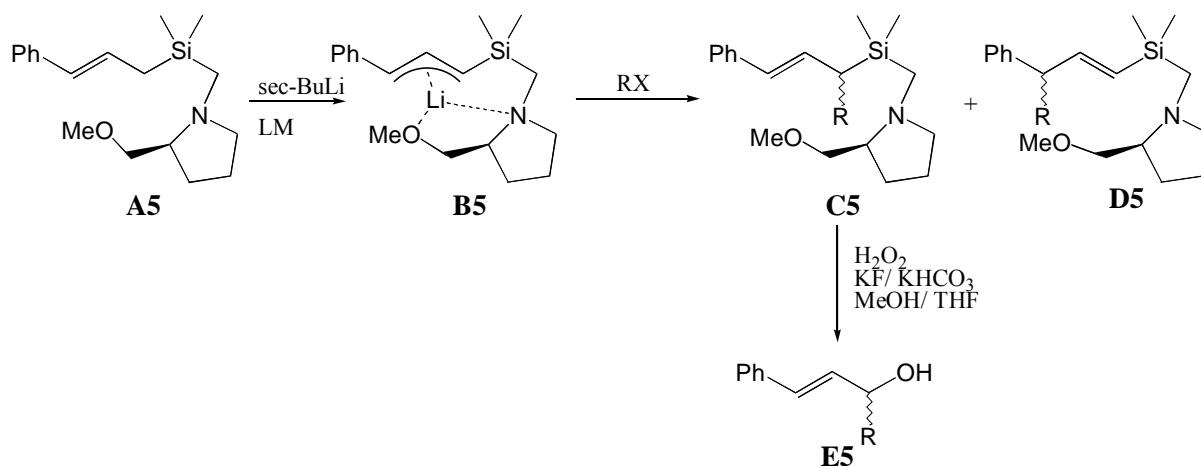
Schema 4

Als Elektrophile werden von *I. Fleming*⁴⁹ HBF_4 , $\text{BF}_3 \times 2\text{AcOH}$, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, Br_2 und $\text{KBr} + \text{AcOOH}$ eingesetzt, während sich als Oxidationsmittel AcOOH in AcOH mit H_2SO_4 (kat.) oder MCPBS oder H_2O_2 bewährt haben.

K. Tamao und *M.J. Kumada*, die als Oxidationsmittel 30 %ige $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{KHCO}_3 + \text{KF}$ in MeOH/THF zur oxidativen Spaltung von Fluorsilanen einsetzen, postulieren einen Mechanismus, der über eine pentakoordinierte und hexakoordinierte Siliziumverbindung verläuft.⁵³ Dabei koordiniert das Lösungsmittel zunächst am Fluorsilan. Das so entstandene pentakoordinierte Silizium ist elektrophiler und erleichtert den nukleophilen Angriff des Peroxyds. Der Nachbarsubstituent wandert unter Retention der Konfiguration vom Silizium zum Sauerstoff.

1.3.2 Einige verwandte Beispiele

Die oxidative Spaltung der Silizium-Kohlenstoff-Bindung hat sich in der organischen Synthese bereits etabliert⁵⁴ und gewinnt noch ständig an weiterem Synthesepotenzial hinzu.⁵⁵ Im Folgenden werden vier interessante und mit der eigenen Arbeit verwandte Beispiele genannt. Der Arbeitskreis um *T.H. Chan* untersucht intensiv das Reaktionsverhalten von Silylcarbanionen und insbesondere von Allylsilylcarbanionen.⁵⁶ Untersuchungen am Cinnamylsystem **A5** zeigen, dass das chirale Auxiliar SMP (**1**), verknüpft mit dem Siliziumatom sowohl einen Einfluss auf die Regioselektivität als auch auf die Stereoselektivität der Alkylierung des Allylanions **B5** besitzt.⁵⁷



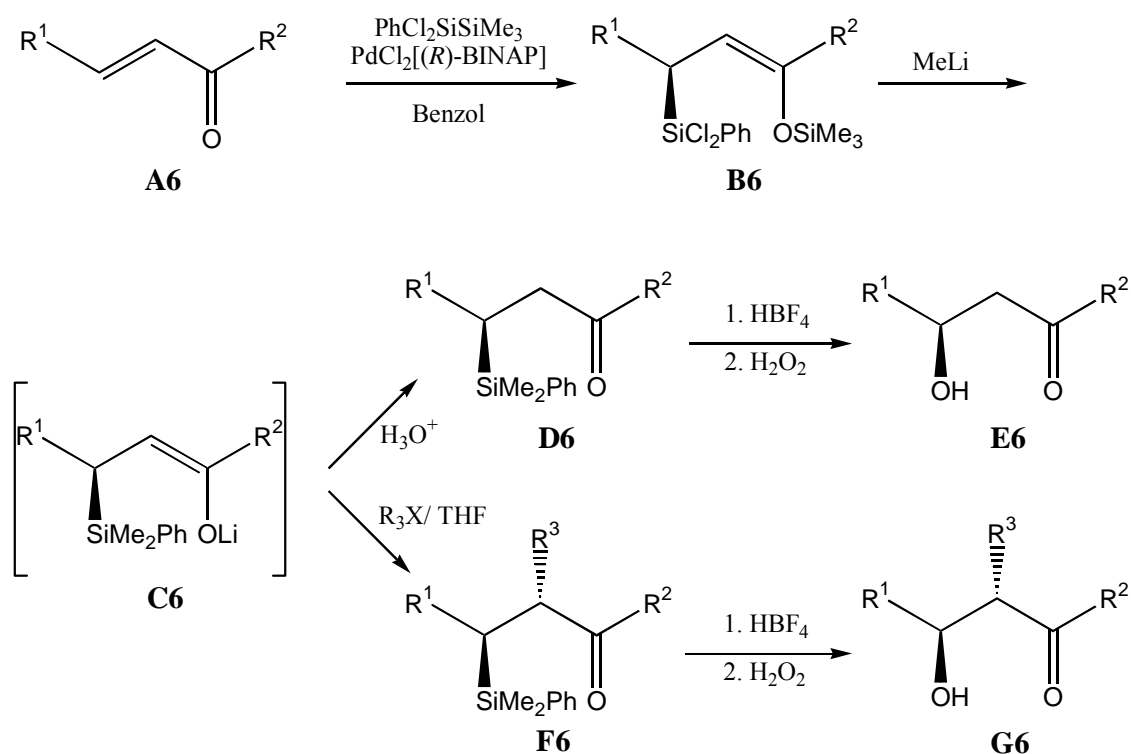
Schema 5

Die Deprotonierung der Verbindung **A5** führt zum Allylanion **B5**, wobei das Lithiumion in Abhängigkeit vom Lösungsmittel vom SMP-Stickstoff und –Sauerstoff intern komplexiert wird. So führt die Abfangreaktion mit Methyljodid in stark komplexierendem THF zu einer geringen Regioselektivität von $\alpha:\gamma = 45:52$, während sie im schlechter komplexierenden Ether zu einer verbesserten Regioselektivität von $\alpha:\gamma = 90:9$ führt. Ebenso wie die Regioselektivität differiert auch die Stereoselektivität. In THF entsteht die α -substituierte Verbindung **C5** mit 18 %de (*R*)- und die γ -substituierte Verbindung **D5** mit 17 %de (*S*)-Konfiguration, während in Ether die Verbindung **C5** mit >92 %de (*S*)-Konfiguration entsteht. Das sterisch aufwendigere Elektrophil Isopropyljodid verschiebt die Produktverteilung deutlich in Richtung des γ -Produkts **D5**. Die Ausbeuten von **C5** und **D5** liegen zwischen 81 und 99 %. Zur Bestimmung der

absoluten Konfiguration werden die substituierten Silylallylamine zu den entsprechenden Allylalkoholen **E5** unter den Oxidationsbedingungen von Tamao oxidativ desilyliert.

I. Fleming entwickelte eine effektive konjugierte 1,4-Addition einer Silylgruppe an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen über Silylcupratreagenzien, die selektiv zu α -unsubstituierten und *anti*- α -substituierten β -Silylketonen führen.^{58, 59} Diese lassen sich zu den entsprechenden β -Hydroxyketonen konvertieren.⁴⁹

Auf diese Arbeiten aufbauend entwickelten *T. Hayashi* und *Y. Ito* eine entsprechende Übergangsmetall-katalysierte, asymmetrische Synthese.⁶⁰

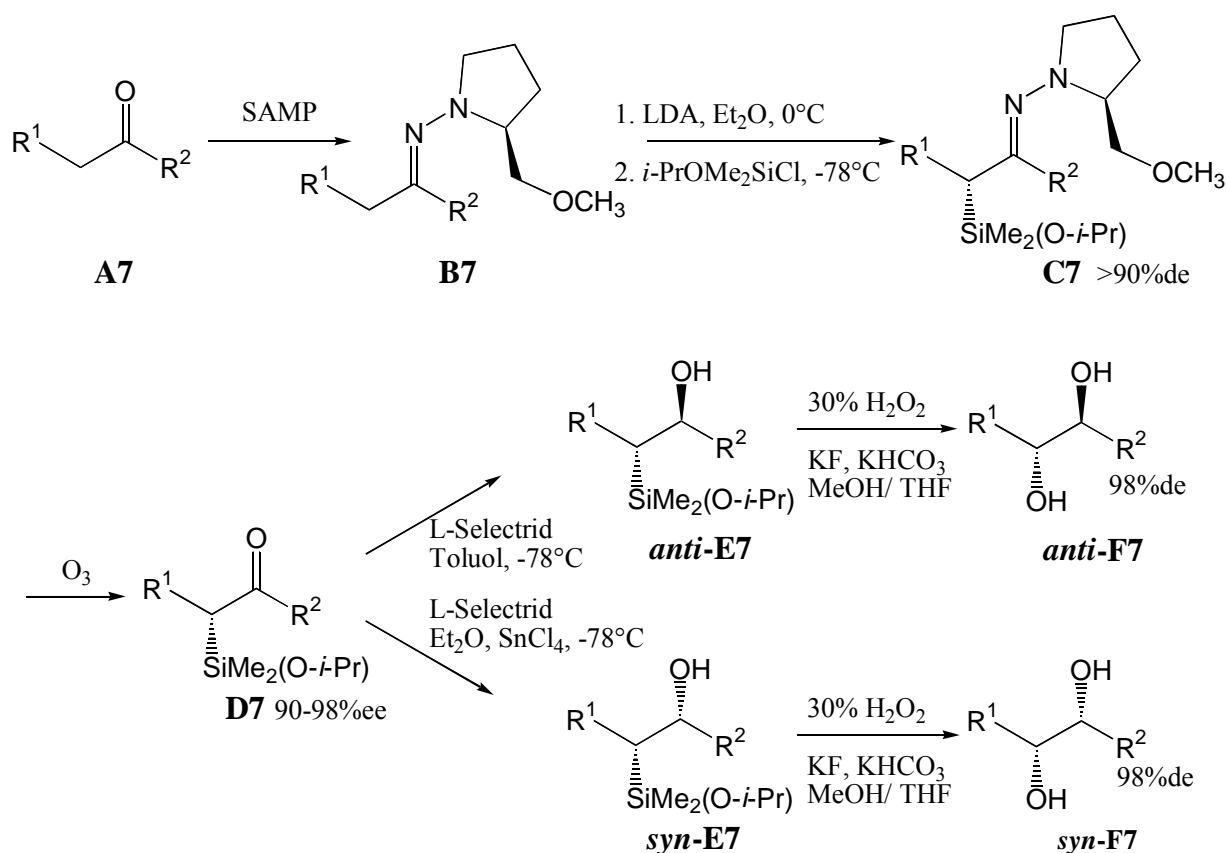


Schema 6

Der chirale Palladiumkomplex Dichloro[(*R*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]-palladium(II) (0.5 mol %) katalysiert die 1,4-Disilylierung eines α,β -ungesättigten Ketons **A6** regioselektiv zum unsymmetrischen disilylierten Enol **B6**. Nach Ummetallierung gelangt man zum Lithiumenolat **C6**, das nach saurer Hydrolyse das chirale β -silylierte Keton **D6** (47-

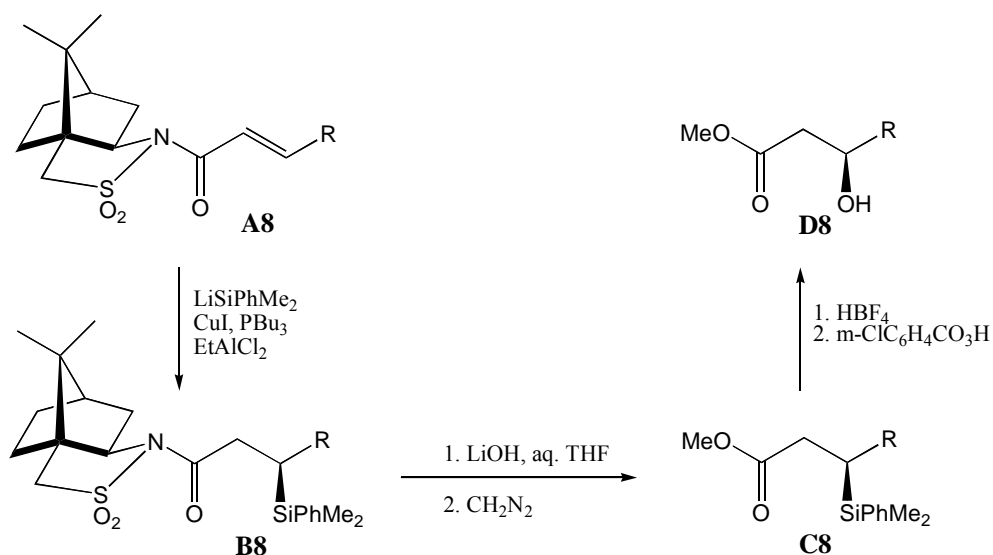
92 %ee) und nach der oxidativen C-Si-Spaltung das entsprechende chirale β -Hydroxyketon **E6** liefert. Das Lithiumenolat **C6** kann jedoch auch in α -Stellung alkyliert werden, was zum anti- α -substituierten β -Silylketon **F6** (>20/1 anti) und anti- α -alkylierten β -Hydroxyketon **G6** führt. Dass die oxidative Desilylierung vollständig unter Retention erfolgt, konnte an mehreren Beispielen bewiesen werden.

D. Enders und *S. Nakai* beschreiben eine hochgradig regio-, diastereo- und enantioselektive Synthese zur Darstellung von vicinalen Diolen.⁶¹ Ausgehend vom aliphatischen Keton **A7**, das mit SAMP zum Hydrazone **B7** umgesetzt wird, erfolgt eine Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid und anschließender diastereoselektiver Silylierung mit Isopropoxydimethylchlorsilan zum silylierten Hydrazone **C7**. Nach Ozonolyse entsteht fast enantiomerenreines α -silyliertes Keton **D7**, das mit L-Selectrid je nach Reaktionsbedingung zu reinem anti- oder syn-Alkohol **E7** reduziert wird. Nach der racemisierungsfreien, oxidativen C-Si-Spaltung entsteht diastereomerenreines anti- bzw. syn-Diol **F7**.



Schema 7

Zu erwähnen sind auch die Arbeiten von W. Oppolzer, der das Reaktionsverhalten der Addition von Cupraten an konjugiertes N-Enoyl-sulfam **A8** zu den entsprechenden β -Silylcarboxyderivaten **C8** untersuchte.⁶² Die Stereoinformation wird durch einen derivatisierten Camphersubstituenten als Auxiliar eingebracht.

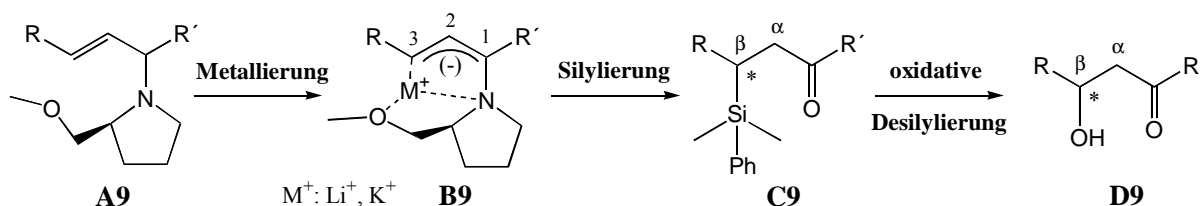


Schema 8

Die Reaktion verläuft hoch diastereoselektiv: Die Konfiguration des β -Silylesters **C8** lässt sich durch die Wahl der Lewis-Säure (EtAlCl_2 oder $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) bestimmen. Der β -Silylester ist nach dem Umkristallisieren praktisch enantiomerenrein und lässt sich unter Erhalt der Konfiguration zu dem β -Hydroxyester **D8** oxidativ desilylieren. Durch Tauschen der Substituenten R und SiPhMe_2 in der Reaktionssequenz lassen sich die Enantiomeren zu **C8** und **D8** darstellen.

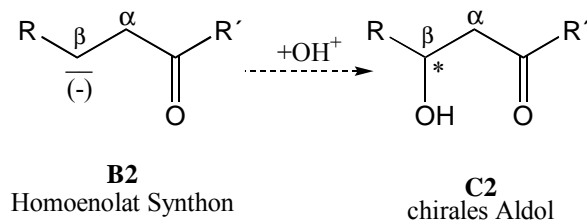
2 Aufgabenstellung

Die Abfangreaktion der chiralen 1-Aminoallylmetall-Verbindung **B9** mit Elektrophilen ist in unserem Arbeitskreis an verschiedenen Substraten für die Alkylierung und Hydroxyalkylierung untersucht worden. Dabei erwies sich gerade Trimethylchlorsilan bezüglich Regio- und Stereoselektivität als ein gutes Elektrophil. In dieser Arbeit sollen die Reaktionsbedingungen für das Elektrophil Dimethylphenylchlorsilan bezüglich einer hohen Regio- und Stereokontrolle an verschiedenen chiralen 1-Aminoallylmetall-Verbindungen **B9** optimiert werden. Die in 3-Position silylierten Enamine sollen zu den chiralen β -Silyl-Carbonyl-Verbindungen **C9** hydrolysiert und anschließend nach der Methode von *I. Fleming*⁴⁹ zu den entsprechenden chiralen β -Hydroxy-Carbonylverbindungen **D9** oxidativ desilyliert werden.



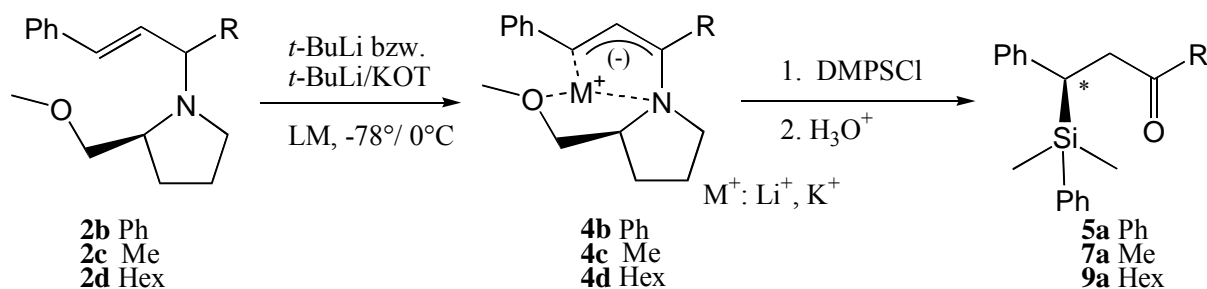
Schema 9

Auf diese Weise wird über die Silylgruppe als Stellvertreter für die Hydroxygruppe die Reihe der Elektrophile um ein neues höchst interessantes Elektrophil erweitert. Formal entspricht diese Reaktionsfolge einer stereoselektiven Addition eines Hydroxylkations an ein Homo-enolat Synthion **B2** zu einem chiralen Aldol **C2**. Dabei wird die natürliche Polarität sowohl vom Substrat als auch vom Reagenz umgepolt.



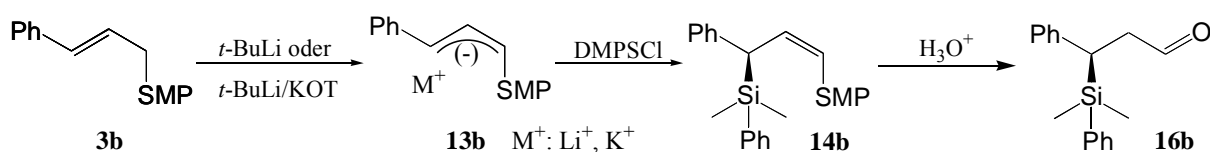
Schema 10

Die Silylierung soll an drei verschiedenen phenylsubstituierten SMP-Allylaminen zu den entsprechenden chiralen β -silylierten Ketonen **5a**, **7a** und **9a** bezüglich einer hohen Stereoselektivität und einer hohen chemischen Ausbeute optimiert werden. Insbesondere die beiden Verbindungen **4c** mit R = Methyl und **4d** mit R = Hexyl sollen intensiver untersucht und die gefundenen optimierten Reaktionsbedingungen auf weitere Elektrophile übertragen werden.



Schema 11

Nach Untersuchungen von *Gerd Zimmermann*⁹² und *Ludger Santowski*⁹³ an der Lithiumverbindung des Cinnamylamins **Li-13b** ist bei der Silylierung mit Trimethylchlorsilan eine sehr hohe Induktion bei hoher 3-Regioselektivität zu erreichen.⁶³ Dieses System soll für die Silylierung mit Dimethylphenylchlorsilan bezüglich einer hohen Induktion beider Epimere optimiert werden. Das bisherige aufwendige und Ausbeute-reduzierende Verfahren^{92, 93} der Deprotonierung des Allylamins **3b** mit *t*-BuLi in Petrolether bei 0 °C zum 1-Aminoallyl-Lithium **Li-13b**, mit anschließendem Lösungsmittelwechsel, soll vereinfacht werden. Der synthetisch wertvolle Aldehyd **16b** soll für die Weiterreaktion (siehe Schema 14) isoliert werden.

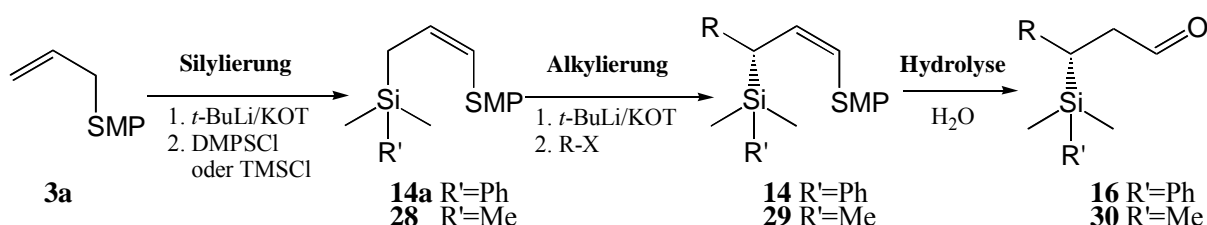


Schema 12

Problematischer stellt sich die Metallierung im Falle aliphatischer (nicht phenylstabilisierter) Allylamine dar. Eine Sequenz, bestehend aus Metallierung des Allylamins **3a** und Silylierung mit Trimethylchlorsilan zum silylierten Enamin **28**, mit anschließender zweiter Metallierung und Alkylierung mit Methyljodid, ist bereits von *Gerd Zimmermann*⁹² untersucht worden. Jedoch standen dem ursprünglich erhofften hohen Potenzial der Reaktion eine sehr schlechte Ausbeute und eine mäßig gute Induktion gegenüber. Die schlechte Ausbeute

resultierte aus einer geringen Regioselektivität, gepaart mit einer unvollständigen Umsetzung. Außerdem ließ sich das Enamin **29** nur sehr schlecht hydrolysieren.

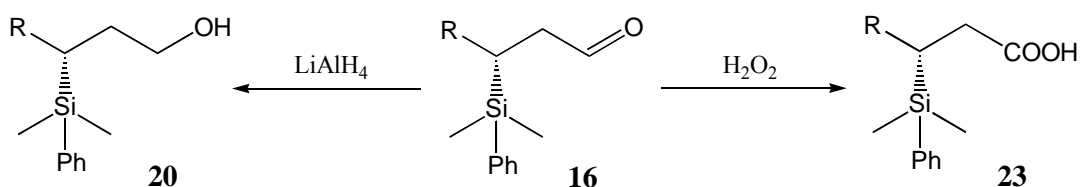
Die Reaktionssequenz soll für das Elektrophil Dimethylphenylchlorsilan bezüglich hoher Induktion, hoher 3-Regioselektivität und hoher Ausbeute an silyliertem Aldehyd **16** optimiert werden.



Schema 13

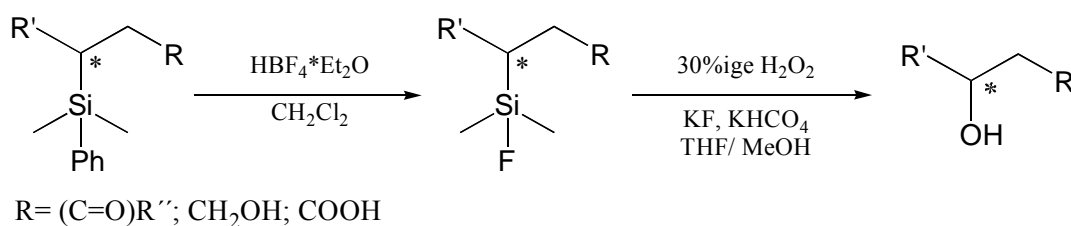
Durch Vertauschen der Reaktionsfolge oder über die Transmetallierung des entsprechenden stannylierten Enamins soll das entgegengesetzte Enantiomer *ent*-**16** dargestellt werden. Die Alkylierungsreaktion soll mit verschiedenen Elektrophilen getestet werden.

Die entstandenen chiralen β -silylierten Aldehyde **16** sind in die entsprechenden silylierten Alkohole **20** und Carbonsäuren **23** zu überführen.



Schema 14

Die chiralen β -silylierten Ketone, Alkohole und Carbonsäuren sollen im Eintopfverfahren durch oxidative Spaltung der Kohlenstoff-Silizium-Bindung zu den entsprechenden β -Hydroxyketonen **5d**, **7o** und **9l** und den β -Hydroxysäuren **25** bzw. den 1,3-Diolen **22** überführt werden.

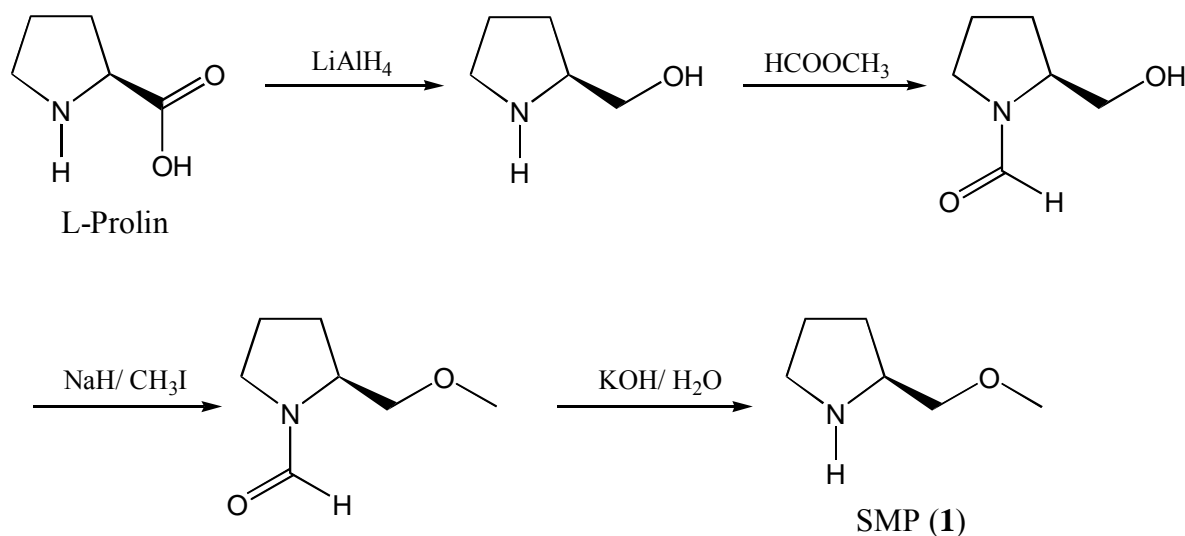


Schema 15

3 Darstellung der Allylamine

3.1 Darstellung des chiralen Auxiliars (S)-2-Methoxymethylpyrrolidin (1)

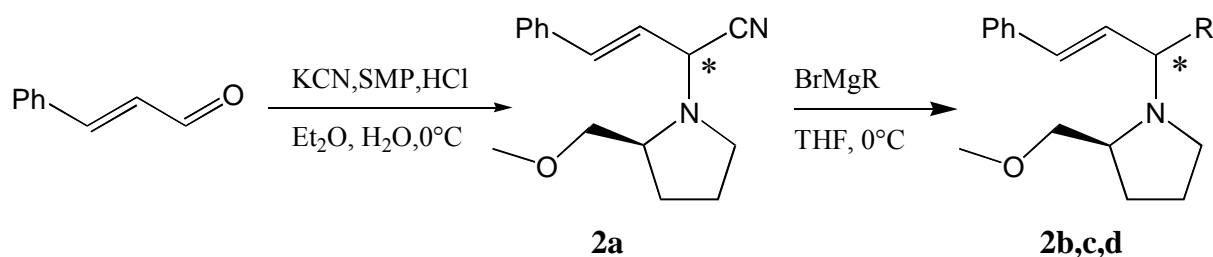
Der optisch aktive Prolinelether (SMP) (1) wird, wie in Schema 16 gezeigt, durch eine einfache vierstufige Reaktionssequenz aus der cyclischen α -Aminosäure L-Prolin hergestellt. Zuerst wird die Säuregruppe mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert und anschließend der Stickstoff durch Formylierung geschützt. Im dritten Reaktionsschritt wird die Alkoholgruppe durch die Umsetzung mit Natriumhydrid und Methyljodid verethert. Die abschließende alkalische Abspaltung der Schutzgruppe liefert (S)-2-Methoxymethylpyrrolidin (1).



Schema 16

Die ursprünglich von *D. Seebach*⁶⁴ beschriebene und schon mehrfach optimierte^{39, 65} Reaktionsfolge verzichtet auf die destillative Reinigung der Zwischenprodukte und liefert nach dreitägiger Extraktion mit Diethylether im Perforator SMP (1) in hoher Gesamtausbeute von bis zu 80 %.

3.2 Darstellung der Allylamine **2b**, **2c**, **2d** mit sekundärem α -Kohlenstoffatom



Schema 17

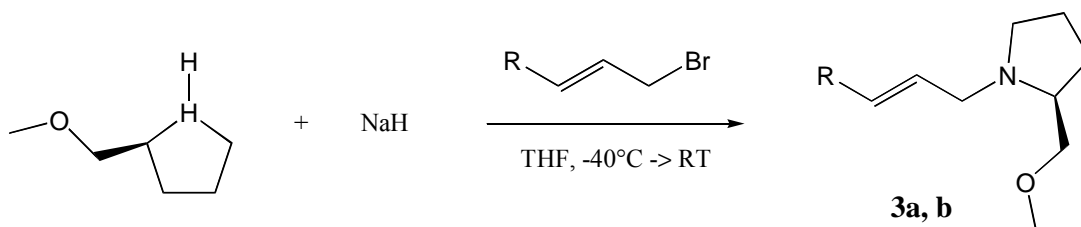
Tabelle 1 Darstellung der Allylamine **2b**, **2c** und **2d**.

R	Diastereomerenverhältnis ^{a)}	Ausbeute
Phenyl	92 / 8	2b 59 %
Methyl	90 / 10	2c 68 %
Hexyl	86 / 14	2d 72 %

a) bestimmt aus NMR

Durch eine *Strecker*-Synthese⁶⁶ mit Kaliumcyanid und SMP wird Zimtaldehyd in das α -Aminonitril⁶⁷ **2a** überführt. Dieses wird als Rohprodukt mit einem *Grignard*-Reagenz in einer *Bruylants*-Reaktion⁶⁸ in die α -sekundären Dialkylallylamine⁶⁹ **2b**, **c**, **d** überführt. Bei der Darstellung der Nitrilverbindung **2a** ist besonders auf einen neutralen pH-Wert zu achten, da sowohl ein zu niedriger als auch ein zu hoher pH-Wert die Ausbeute deutlich verringert. Nach der wässrigen Aufarbeitung der Allylamine **2b**, **c**, **d** entsteht als Nebenprodukt ein schleimiger Niederschlag, der das Ausethern der Lösung massiv stört. Hier hat es sich bewährt, diesen in einer großen Zentrifuge abzutrennen und anschließend die Lösung auszuethern. Die Zweistufenreaktion verläuft in guten Ausbeuten und ergibt nach wässriger Aufarbeitung die reinen *E*-Allylamine **2b**, **c**, **d** in Diastereomerenverhältnissen von 86/14 bis 92/8.

3.3 Darstellung der Allylamine **3a**, **3b** mit primärem α -Kohlenstoffatom



Schema 18

Tabelle 2 Darstellung der Allylamine **3a** und **3b**.

R	Ausbeute
H	3a 88 %
Phenyl	3b 88 %

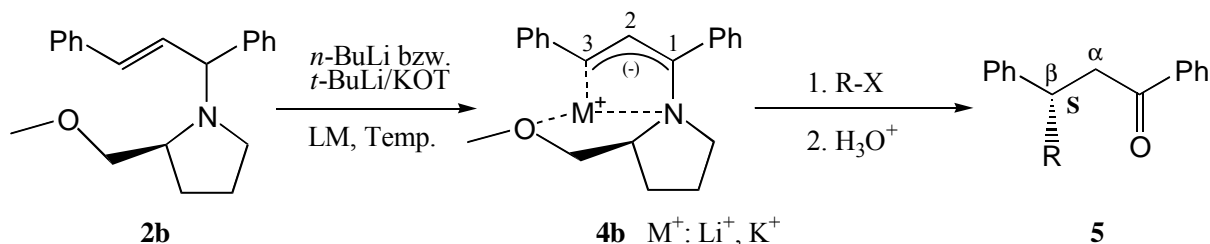
Die α -primären Allylamine **3a**, **b** entstehen durch eine einfache Reaktion aus Cinnamylbromid bzw. Allylbromid mit deprotoniertem SMP (**1**) in THF. Nach der wässrigen Aufarbeitung entstehen die Allylamine **3a** und **3b** in *E*-Konfiguration in guten Ausbeuten von 88 %.

4 Chirale β -silylierte Ketone

4.1 Silylierung des metallierten 1,3-Diphenylallylamins **2b**

4.1.1 Reaktivität und Struktur des metallierten 1,3-Diphenylallylamins **4b**

Zum Reaktionsverhalten und der Struktur des 3-metallierten 1,3-Diphenylallylamins **4b** sind bereits von *Horst Sommer*⁷⁰ intensive Untersuchungen durchgeführt worden.⁴² Das 1,3-Diphenylallylamin **2b** lässt sich leicht bei -78 °C oder 0 °C mit *n*-BuLi oder der *Lochmann-Schlosser*-Base⁴³ *t*-BuLi/KOT in α -Stellung deprotonieren, wobei die relativ stabile Metallverbindung **4b** entsteht. Diese lässt sich regioselektiv in 3-Stellung mit Alkylhalogeniden abfangen, wobei ein Enamin entsteht, das sich zum chiralen β -alkylierten Keton **5** hydrolysieren lässt.



Schema 19

Tabelle 3 Alkylierung von **K-4b** durchgeführt von *Horst Sommer*⁷⁰.

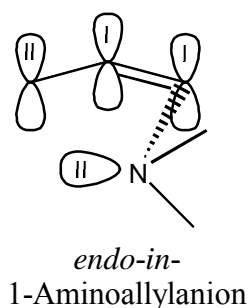
Nr.	Rest	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute 5	Induktion 5 [%ee]
1	CH ₃	TBME	0 °C	78	77 (<i>R</i>)
2		THF	-78 °C	89	60 (<i>S</i>)
3	<i>i</i> -C ₃ H ₇	TBME	0 °C	59	42 (<i>R</i>)
4		THF	-78 °C	95	71 (<i>R</i>)
5	<i>n</i> -C ₄ H ₉	TBME	0 °C	75	11 (<i>R</i>)
6		THF	-78 °C	85	73 (<i>S</i>)

Die Abfangreaktionen mit verschiedenen Alkylhalogeniden zeigten, dass die Größe und Richtung der asymmetrischen Induktion bei der elektrophilen Substitution durch ein Ineinandergreifen verschiedenster Faktoren beeinflusst wird.

Den stärksten Einfluss auf die Stereoselektivität übt dabei die Donizität⁷¹ des Lösungsmittels aus.

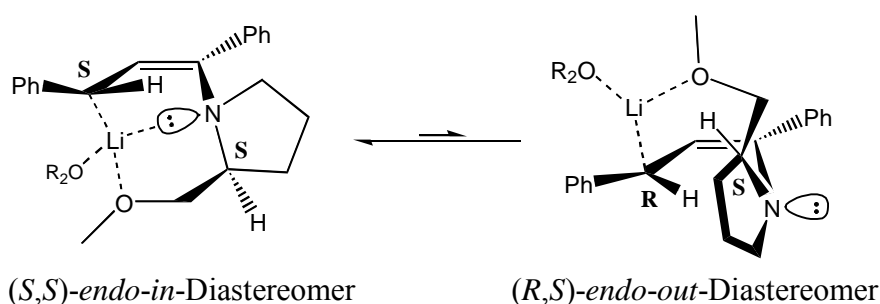
- a) In unpolaren Lösungsmitteln wie Hexan oder Toluol liegt die Organometallverbindung **4b** in Lösung als Kontaktionenpaar⁷² (direkter und enger Metall-Kohlenstoff-Kontakt) und durch Aggregation der Organometallverbindungen **4b** als Feststoff vor. Die beobachteten Induktionen sind gering.
- b) In Ethern mit mittlerer Komplexierungsfähigkeit wie Diethylether oder *tert*-Butylmethylether liegt ein solvatisiertes Kontaktionenpaar⁷² vor, wobei der Metall-Kohlenstoff-Kontakt durch komplexierende Lösungsmittelmoleküle geschwächt wird. Hier wird eine hohe *Re*-Selektivität beobachtet.
- c) In Lösungsmitteln mit hoher Komplexierungsfähigkeit wie THF oder HMPT wird, verursacht durch ein solvensgetrenntes Ionenpaar⁷² (Metall und Kohlenstoff deutlich voneinander getrennt), eine hohe *Si*-Selektivität beobachtet.

Die Gleichgewichtseinstellung der einzelnen Ionenarten⁷³ konnte UV-spektroskopisch nachgewiesen werden.⁷⁰ So konnte auch gezeigt werden, dass bei tiefen Temperaturen die Bildung von solvensgetrennten Ionenpaaren bevorzugt ist, was die *Si*-Selektivität erhöht und dass bei hohen Temperaturen das solvatisierte Kontaktionenpaar⁷² mit einer Bevorzugung der *Re*-Selektivität verstärkt gebildet wird. So ist aus der Lithiumverbindung **4b**, mit Methyljodid als Elektrophil, das in 3-Stellung methylysubstituierte Keton **5e** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 60 %ee in der (*S*)-Konfiguration und in TBME bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 77 %ee in der (*R*)-Konfiguration darstellbar. Bei einem Wechsel des Gegenions zum Kalium sind die oben genannten Trends ebenfalls zu beobachten. Jedoch wirken sich durch den deutlich größeren Ionenradius des Kaliumions die Komplexierungseigenschaften des Lösungsmittels weniger dramatisch aus,⁷³ so dass die Induktionen bei der Kaliumverbindung **K-4b** im Allgemeinen geringer sind als bei der Lithiumverbindung **Li-4b**. Dass auch das Elektrophil einen Einfluss auf die Induktion besitzt, zeigen die Versuche 3 und 4 (siehe Tabelle 3), bei denen der Lösungsmittelwechsel zu keiner Induktionsumkehr führt.

**Abbildung 4**

Schon aus NMR-Untersuchungen von *Jürgen Eichler*⁷⁴ an verschiedenen metallierten 1-Aminoallylanionen und deren Abfangprodukten ist bekannt, dass die Aminogruppe *endo* zur Allylgruppe steht.²⁹ Diese in der Literatur als „*cis*-Effekt“⁷⁵ bekannte Eigenart beruht nach neueren Rechnungen auf einer Stabilisierung durch eine $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung.⁷⁶ Ebenso ist schon seit den UV-spektroskopischen Untersuchungen von *Kornelia Zimmermann*⁷⁷ bekannt, dass bei 1-Aminoallylanionen das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nicht parallel zu den π -Orbitalen des Allylsystems, sondern orthogonal zu ihnen steht. Daraus ergibt sich die in Abbildung 4 gezeigte Sichelkonfiguration von *endo*-1-Aminoallylanionen. Wie quantenmechanische Rechnungen an 1-Aminoallylanionen zeigen,^{70, 78, 93, 95} weist das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nach „innen“, daher werden diese als „*endo-in*“ Verbindungen bezeichnet.⁷⁸

Das Kation der 1-Aminoallylmetall-Verbindungen ruht entweder oberhalb oder unterhalb der Allylebene. Durch Koordination des freien Elektronenpaares am Stickstoff mit dem Kation wird der Stickstoff leicht nach oben oder unten gekippt.

**Schema 20** Gleichgewicht zweier Konfigurationen von *Li-4b*.

Die hohe 3-Selektivität, NMR-Messungen, eine Kristallstruktur⁴⁰ und quantentheoretische Untersuchungen⁴⁰ an 1-Aminoallyllithium-Verbindungen zeigten, dass das Lithiumion in der Nähe des C3-Kohlenstoffatoms anzusiedeln und die Bindung zwischen C1 und C2 eher als

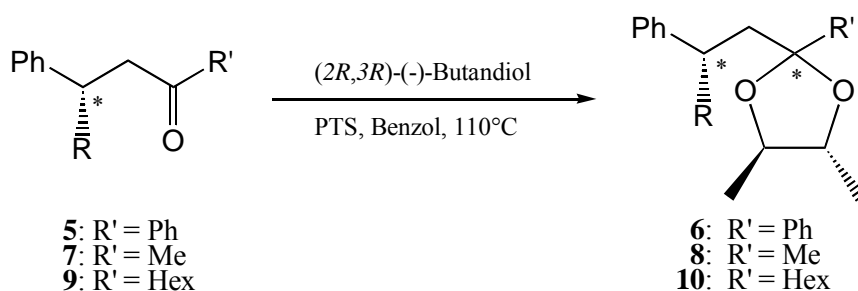
Doppelbindung und zwischen C2 und C3 eher als Einfachbindung anzusehen ist. Das C3-Atom weicht deutlich von einer trigonal-planaren Struktur ab und weist somit einen deutlichen sp^3 -Charakter auf.⁴⁰ Somit entspricht die Struktur eher einem *endo-in*-3-Metall-Enamin. Das Metallion wird intern durch den Stickstoff und den Sauerstoff und extern von zumindest einem Lösungsmittelmolekül komplexiert. In Lösung liegt (bestätigt durch eine Kristallstruktur von **Li-4b** und NOE-NMR-Experimenten an **Li-4b**) in 3-Position vornehmlich die (*S*)-Konfiguration vor, bei der das Metallion unterhalb der Allylebene liegt. In deuteriertem THF bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte NMR-spektroskopisch mit einem Anteil von 10 % auch das (*R,S*)-Diastereomere nachgewiesen werden, bei dem das Metallion oberhalb der Allylebene liegt. Da bei der (*R,S*)-Lithiumverbindung das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nicht zur Komplexierung des Metallions beitragen kann, ist für die Stabilisierung des (*R,S*)-Diastereomers die Komplexierung durch externe Lösungsmittelmoleküle bedeutender als bei dem (*S,S*)-Diastereomeren.

Da nicht eindeutig geklärt ist, ob der elektrophile Angriff auf das C3-Atom grundsätzlich unter Inversion verläuft, bleibt der genaue Reaktionsmechanismus offen.

Auf der Suche nach hoher Stereoselektivität muss jedes System wieder bezüglich aller Parameter optimiert werden.

4.1.2 Induktionsbestimmung

Zur Bestimmung der Induktion werden die enantiomeren β -substituierten Ketone **5**, **7** und **9** über eine Kondensation mit (2*R*,3*R*)-(-)-Butan-2,3-diol in die cyclischen diastereomeren Ketale **6**, **8** und **10** überführt.^{79, 80} Die Reaktion gelingt am Wasserabscheider in Benzol unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure. Die quantitative Umsetzung wird gaschromatographisch kontrolliert.



Schema 21

Die Peakhöhen gut aufgespaltener Signale diastereomerer Kohlenstoffatome der Ketale **6**, **8** und **10** werden im ^{13}C -NMR-Spektrum vermessen. Unter der Voraussetzung, dass die Acetalbildung vollständig abläuft, kann der Diastereomerenüberschuss der Ketale **6**, **8** und **10** den Enantiomerenüberschüssen der β -chiralen Ketone **5**, **7** und **9** gleichgesetzt werden. Die Tabellen mit den entsprechenden ^{13}C -NMR-Signalen finden sich in den Kapiteln 4.1.4 (Tabelle 5), 4.2.8 (Tabelle 13) und 4.3.11 (Tabelle 26).

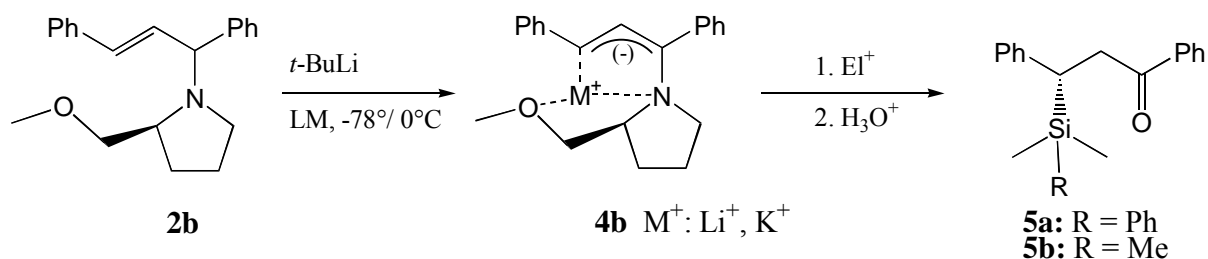
Der Enantiomerenüberschuss wird nach folgender Formel⁸¹ ausgewertet:

$$\text{Enantiomerenüberschuss : } ee[\%] = \frac{[E_1] - [E_2]}{[E_1] + [E_2]} * 100$$

$[E_1]$ und $[E_2]$ sind die Konzentrationen der Enantiomere 1 und 2

4.1.3 Optimierung der Silylierung des 1,3-Diphenylallylamins **2b**

Horst Sommer⁴² erzielte bei der Alkylierung von lithiiertem 1,3-Diphenylallylamin **4b** mit Methyljodid die höchsten Stereoselektivitäten unter den Reaktionsbedingungen Li/THF/-78 °C (60 %ee(*S*)) und Li/TBME/0 °C (77 %ee(*R*)).



Schema 22

In einem im Ölpumpenvakuum ausgeheizten und mit Argon gefluteten 50 ml Kolben mit Dreiwegehahn werden 15 ml Lösungsmittel und 5 mmol 1,3-Diphenylallylamin **2b** vorgelegt und auf die gewünschte Temperatur gekühlt. Mit einer Einwegspritze wird die Lösung tropfenweise mit 5.5 mmol *tert*-Butyllithium in Hexan versetzt. Die dunkelrote Lösung wird 1 h bzw. 11 h bei der angegebenen Temperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit 6 mmol des Elektrophils, gelöst in 1 ml des Lösungsmittels, innerhalb einer ½ h zugetropft. Nach Entfärben der Lösung wird das entstandene silylierte Enamin durch heftiges Rühren über 4 N Salzsäure, 4 N Natronlauge und 4 N Salzsäure hydrolysiert. Das β -silylierte Keton **5** wird ausgeethert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Ölpumpenvakuum in der Kugelrohrdestille destilliert oder über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Zur Induktionsbestimmung wird das β -silylierte Keton **5** in das entsprechende Acetal (siehe Kapitel 4.1.2) überführt.

Tabelle 4 Metallierung und Silylierung des 1,3-Diphenylallylamins **2b**.

Nr.	Elektrophil	Ion	LM	Temp.	(Zeit)	Ausbeute	Induktion 5 [%ee]
1	DMPSCI	Li ⁺	THF	0 °C	(1 h)	5a 73 % ^{a)}	51 (<i>S</i>)
2	DMPSCI	Li ⁺	THF	-78 °C	(1 h)	5a 85 % ^{b)}	65 (<i>S</i>)
3	DMPSCI	Li ⁺	TBME	0 °C	(11 h)	5a 77 % ^{b)}	48 (<i>S</i>)
4	DMPSCI	K ⁺	TBME	-78 °C	(11 h)	5a 89 % ^{b)}	86 (<i>S</i>)
5	DMPSCI	K ⁺	Toluol	-78 °C	(11 h)	5a 83 % ^{b)}	89 (<i>S</i>)
6	TMSCI	Li ⁺	THF	-78 °C	(1 h)	5b 84 % ^{b)}	56 (<i>S</i>)
7	TMSCI	K ⁺	TBME	-78 °C	(11 h)	5a 75 % ^{b)}	82 (<i>S</i>)

a) destilliert; b) chromatographiert

Die Silylierung des 1,3-Diphenylallylamins **2b** zum β -silylierten Keton **5** gelingt sowohl in THF als auch in TBME unter vollständiger Umsetzung und in hohen Ausbeuten (73-89 %). In THF (Versuche 1 und 2) entsteht das β -silylierte Keton **5a** mit einem mäßigen bis guten Enantiomerenüberschuss. Die Steigerung der Induktion bei der Silylierung bei tiefer Temperatur (Versuch 2) wurde auch von *Horst Sommer*⁴² bei der Methylierung beobachtet. Unerwarteter Weise entsteht jedoch in TBME ebenfalls das (*S*)-Enantiomer von **5a** mit 48 %ee. Bei Untersuchungen am lithiierten 1,3-Diphenylallylamin **Li-4b** ist mit Methyliodid und anderen primären Halogenalkanen in THF meistens das (*R*)-Enantiomer entstanden. Offensichtlich spielt der sterische Anspruch des Elektrophils eine wichtige Rolle, denn wie in Tabelle 3 gezeigt, entstand bei dem sterisch anspruchsvolleren sekundären Halogenalkan Isopropyliodid sowohl in THF als auch in TBME das (*R*)-Enantiomer (Prioritätentausch bei Isopropyl!).

Deutlich höhere Induktionen sind durch einen Wechsel des Gegenions vom Lithium zum Kalium zu erzielen. Wie aus den Versuchen 4 und 5 zu ersehen, sind in TBME bzw. Toluol bei der elektrophilen Substitution von DMPSCI mit der Kaliumverbindung **K-4b** Enantiomerenüberschüsse von 86 %ee bzw. 89 %ee zu erzielen.

Wie ein Vergleich zwischen den Versuchen 2 und 6 und den Versuchen 4 und 7 zeigt, liefert das sterisch anspruchsvollere Elektrophil Dimethylphenylchlorsilan jeweils einen höheren Enantiomerenüberschuss als das kleinere Trimethylchlorsilan.

4.1.4 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Ketone 5

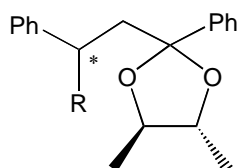


Abbildung 5 Acetal **6**

Die Induktion kann an den deutlich getrennten ^{13}C -NMR-Signalen der diastereomeren Acetale **6** und aus dem Gaschromatogramm des Rohproduktes des SMP-Enamins bestimmt werden. Das Hauptisomer ist jeweils unterstrichen.

Tabelle 5 Vorzeichen der Drehwerte von **5** und ^{13}C -NMR-Signale der diastereomeren Acetale **6**. (100.6 MHz, in CDCl_3)

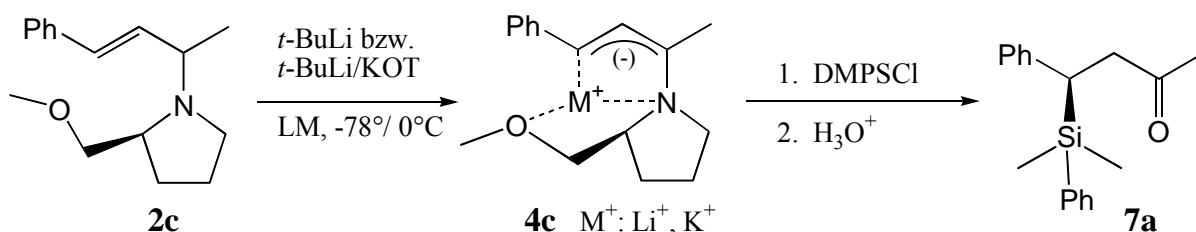
Rest	Verbindung	Drehrichtung	$\delta(\text{CH}_3)$	$\delta(\text{CH}_2)$	$\delta(\text{C}_i)$	$\delta(\text{C}_i)$
DMPS	(<i>S</i>)- 5a	(-) ^{a)}	<u>15.3</u> 14.8	<u>39.9</u> 39.6	<u>142.4</u> 142.8	<u>143.8</u> 144.1
TMS	(<i>S</i>)- 5b	(-) ^{a)}	<u>15.3</u> 14.8	<u>40.1</u> 39.8	<u>143.3</u> 143.7	<u>144.2</u> 144.4

a) in CH_2Cl_2

Die Zuordnung des negativen Drehwerts der 1,3-Diphenyl-3-silylketone **5** zur (*S*)-Konfiguration ist in guter Übereinstimmung zu den gemessenen Drehwerten der β -Silylketone in den beiden folgenden Kapiteln. Die absolute Konfiguration wird auch nach der oxidativen Desilylierung an dem entsprechenden Aldol **5d** durch Literaturwerte bestätigt (siehe Kapitel 6.1.3).

4.2 Silylierung des Methylphenylallylamins **2c**

Da die Abfangreaktion von metalliertem Methylphenylallylamin **4c** mit Methyljodid bei *Horst Sommer*⁴² nur mit einer relativ bescheidenen Induktion von 30 %ee (*S*) und 55 %ee (*R*) erfolgte, soll die Reaktion bezüglich dem Silylierungsreagenz Dimethylphenylchlorsilan optimiert werden. Im Einzelnen werden das Lösungsmittel, das Gegenion und die Temperatur systematisch variiert.



Schema 23

Zur Bestimmung des Reaktionsverhaltens wird die Abfangreaktion sowohl von der Kaliumverbindung **K-4c** (entstanden aus der Deprotonierung mit *t*-BuLi/KOT) als auch von der Lithiumverbindung **Li-4c** (nur *t*-BuLi) in verschiedenen Lösungsmitteln jeweils bei hoher und tiefer Temperatur durchgeführt. Es wird deutlich, dass die Reaktion von allen drei Parametern abhängig ist. Unter der Annahme, dass das Modell der Metallverbindung **4c** (siehe Kapitel 4.1.1) stimmt, ist noch mindestens eine Ligandenposition am Metall frei. Diese Ligandenposition wird von einem polaren aprotischen Lösungsmittelmolekül eingenommen. Daher spielt die Komplexierungsfähigkeit und der sterische Anspruch dieses Lösungsmittelmoleküls eine große Rolle für die Substitution des Metalls gegen ein Elektrophil.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses vom β -Silylketon **7a** wird das Keton mit (2*R*,3*R*)-(-)-Butandiol in das cyclische Acetal **8a** überführt (siehe Kapitel 4.1.2) und das entsprechende ¹³C-NMR-Spektrum nach der Peakhöhenmethode ausgewertet (siehe Tabelle 5). Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration dient der Drehwert des Aldols **7o** nach der oxidativen Desilylierung (siehe Kapitel 6.1.3).

4.2.1 Silylierung der Metallverbindung **4c** in polarem Ether

Tabelle 6 Silylierung von **4c** mit Dimethylphenylchlorsilan in THF und THF/HMPT.

Nr.	El ⁺	LM	Ion	Temp.	Metallierungs- dauer	Ausbeute 7a	Induktion 7a [%ee]
1	DMPSCl	THF	K ⁺	0 °C	3 h	62 %	22 (<i>R</i>)
1	DMPSCl		Li ⁺	-78 °C	8 h	87 %	2 (<i>R</i>)
3	DMPSCl			0 °C	3 h	69 %	7 (<i>R</i>)
4	DMPSCl	THF/HMPT	K ⁺	-78 °C	3 h	63 %	11 (<i>S</i>)
5	DMPSCl			0 °C	3 h	44 %	2 (<i>S</i>)
6	DMPSCl		Li ⁺	-78 °C	3 h	72 %	0 (<i>R</i>)
7	DMPSCl			0 °C	3 h	72 %	3 (<i>R</i>)

Wird das Methylallylamin **2c** im polaren und das Metallkation gut komplexierenden Lösungsmittel Tetrahydrofuran deprotoniert (Versuche 1 bis 3) und anschließend mit dem Elektrophil Dimethylphenylchlorsilan abgefangen, entsteht nach Hydrolyse das β -silylierte Keton **7a** in hohen chemischen Ausbeuten, jedoch mit sehr schlechter Induktion. Wie bei den meisten noch folgenden Reaktionen entsteht bevorzugt das (*R*)-Enantiomer. Dagegen entsteht bei Zugabe von einem Äquivalent des Komplexbildners Hexamethylphosphorsäuretriamid (Versuche 4 und 5) aus der Kaliumverbindung **K-4c** das (*S*)-Enantiomer mit einem geringen Enantiomerenüberschuss.

4.2.2 Silylierung der Metallverbindung **4c** in unpolaren Ethern

Tabelle 7 Silylierung von **4c** mit Dimethylphenylchlorsilan in TBME und Diisopropylether.

Nr.	El ⁺	LM	Ion	Temp.	Metallierungs- dauer	Ausbeute 7a	Induktion [%ee]
1	DMPSCl	TBME	K ⁺	-78 °C	3 h	85 %	82 (<i>R</i>)
2	DMPSCl			0 °C	3 h	83 %	79 (<i>R</i>)
3	DMPSCl		Li ⁺	-78 °C	8 h	77 %	52 (<i>R</i>)
4	DMPSCl			0 °C	3 h	81 %	75 (<i>R</i>)
5	DMPSCl	Diisopropyl- -ether	K ⁺	-78 °C	3 h	64 %	75 (<i>R</i>)
6	DMPSCl			0 °C	3 h	72 %	60 (<i>R</i>)
7	DMPSCl		Li ⁺	-78 °C	3 h	43 %	22 (<i>R</i>)
8	DMPSCl			0 °C	3 h	57 %	64 (<i>R</i>)

Diisopropylether und *tert*-Butylmethylether sind schlechter komplexierende, dafür aber sperrigere Liganden. Die Ausbeuten und die Induktionen sind hier allgemein recht gut, wobei das beste Resultat bezüglich Ausbeute und Induktion, wie in Versuch 1 gezeigt, bei Verwendung von *t*-BuLi/KOT als Base in *tert*-Butylmethylether bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Ausbeute von 85% und einem Enantiomerenüberschuss von 82 %ee erzielt wird. In allen unpolaren Lösungsmitteln führt die Abfangreaktion der Kaliumverbindung **K-4c** mit Dimethylphenylchlorsilan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer besseren Induktion als bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Versuche 1 und 2) und die Abfangreaktion der Lithiumverbindung **Li-4c** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer deutlich schlechteren Induktion als bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Versuche 3 und 4).

4.2.3 Silylierung der Metallverbindung 4c in unpolaren Lösungsmitteln

Tabelle 8 Silylierung von **4c** mit Dimethylphenylchlorsilan in Toluol und Pentan.

Nr.	El ⁺	LM	Ion	Temp.	Metallierungs- dauer	Ausbeute 7a	Induktion [%ee]
1	DMPSCl	Toluol	K ⁺	-78 °C	2 h	47 %	79 (<i>R</i>)
2				0 °C	2 h	70 %	56 (<i>R</i>)
3	DMPSCl		Li ⁺	-78 °C	6 h	52 %	32 (<i>R</i>)
4				0 °C	3 h	53 %	82 (<i>R</i>)
5	DMPSCl	Pentan	K ⁺	-78 °C	8 h	58 %	72 (<i>R</i>)
6				0 °C	2 h	61 %	54 (<i>R</i>)
7	DMPSCl		Li ⁺	-78 °C	6 h	20 %	6 (<i>R</i>)
8				0 °C	3 h	50 %	60 (<i>R</i>)
9	DMPSCl	Pentan/DABCO	Li ⁺	0 °C	1 h	32 %	26 (<i>R</i>)
10		Toluol/DABCO	Li ⁺	0 °C	1 h	75 %	59 (<i>R</i>)

In nicht-komplexierenden unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol und Pentan fallen sowohl die Induktionen als auch die Ausbeuten etwas geringer aus als bei TBME und Diisopropylether. Der Zusatz eines Äquivalentes 1,4-Diazabicyclo[2.2.0]octan zur Komplexbildung des Kations führt zu mäßigen bis schlechten Induktionen des (*R*)-Enantiomers. Eine Umkehrung der Induktion ist also durch 1,4-Diazabicyclo[2.2.0]octan nicht zu erreichen.

4.2.4 Zusammenfassung

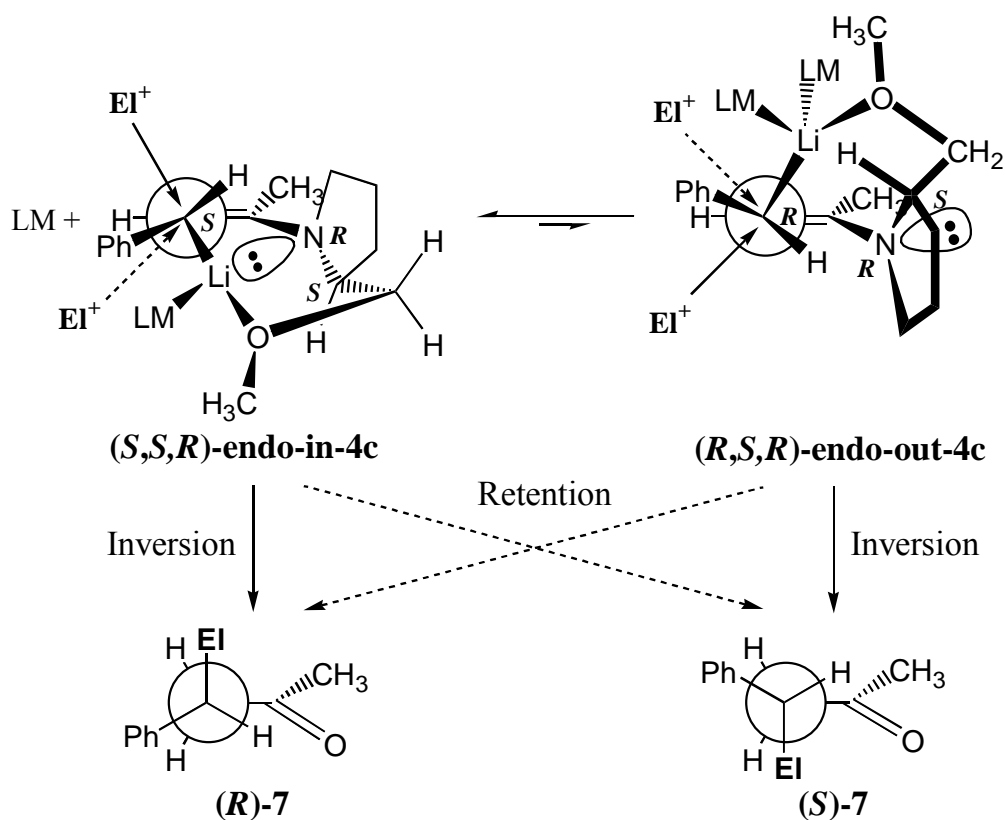


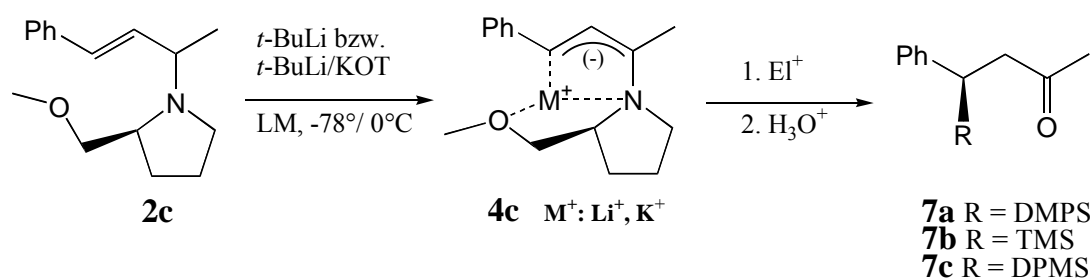
Abbildung 6 Haworth-Projektion der diastereomeren Konfigurationen von **4b** und der sterische Verlauf der elektrophilen Substitution zu den Ketonen **7**.

Das unterschiedliche Reaktionsverhalten von metalliertem Methylphenylallylamin **4c** in unpolaren und polaren Lösungsmitteln lässt auf zwei unterschiedlich geartete Ionenspezies in Lösung schließen. Diese sind durch die drei Stereozentren am C3-Atom, am Methin-Kohlenstoff im SMP und am Stickstoff charakterisiert. Durch die schlechtere Komplexbildungsfähigkeit unpolarer Lösungsmittelmoleküle gegenüber dem Kation spielt die interne Komplexbildung durch den Stickstoff und den Methoxysauerstoff des SMP-Restes eine größere Rolle. Diese interne Komplexbildung ist im **(S,S,R)**-Isomer des metallierten Methylphenylallylamins **4c** besser verwirklicht als im **(R,S,R)**-Isomer. Erfolgt der elektrophile Angriff des Chlorsilans stereospezifisch unter Inversion am C3-Atom, entsteht unter hohen Enantiomerausbeuten das **(R)**- β -silylierte Keton **7a**. Durch eine Temperaturniedrigung wird der Lithium-Kohlenstoff-Kontakt durch externe Solvation geschwächt, so dass das Gleichgewicht der **(S,S,R)**-/**(R,S,R)**-Isomere etwas in Richtung des **(R,S,R)**-Isomers verschoben und die Reaktion etwas unselektiver wird. Außerdem wird durch einen schwächeren Metall-Kohlenstoff-Kontakt der

metalloretentive Angriff des Elektrophils wahrscheinlicher. In stark polarem Lösungsmittel dominiert die externe Komplexierung, die entweder das Isomerengleichgewicht stärker in Richtung des (*R,S,R*)-Isomers verschiebt oder den retentiven Angriff begünstigt, wodurch in beiden Fällen das (*S*)-Isomer des β -Silylketons **7a** bevorzugt entsteht. THF und HMPT erweisen sich als gute Lithiumkomplexliganden, 1,4-Diazabicyclo[2.2.0]octan dagegen als ungeeigneter Komplexligand. Bei der Kaliumverbindung **K-4c** ist die gleiche Selektivitätsänderung in Abhängigkeit vom Lösungsmittel wie bei der Lithiumverbindung **Li-4c** zu beobachten. Jedoch nimmt bei **K-4c**, im Gegensatz zu **Li-4c**, die Selektivität mit abnehmender Temperatur durch die geringere Komplexierungstendenz des Kaliums mit externen Liganden zu.

Allein durch Variation des Lösungsmittels, des Gegenions und der Temperatur ist eine Variation der Induktion von **7a** von 11 %ee (*S*) bis 82 %ee (*R*) möglich. Die besten Lösungsmittel bezüglich Induktion und Ausbeute sind sterisch anspruchsvolle Ether. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse sind in TBME mit *t*-BuLi/KOT bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder mit *t*-BuLi bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erzielen.

4.2.5 Variation der Größe des Silylierungsreagenzes



Schema 24

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen TBME/Li⁺/0 °C und TBME/K⁺/-78 °C soll der Einfluss der Größe des Elektrophils auf die Induktion und die Ausbeute untersucht werden.

Tabelle 9 Silylierung von **4c** unter den optimierten Bedingungen.

Nr	El ⁺	LM	Ion	Temp.	Metallierungsdauer	Ausbeute	Induktion [%ee]
1	TMSCl	TBME	Li ⁺	0 °C	2 h	7b 68 %	63 (R)
2	DMPSCl				2 h	7a 81 %	75 (R)
3	DPMSCl				2 h	7c 65 %	82 (R)
4	TMSCl	TBME	K ⁺	-78 °C	3 h	7b 90 %	80 (R)
5	DMPSCl				3 h	7a 85 %	82 (R)
6	DPMSCl				3 h	7c 77 %	90 (R)

Ein Vergleich der drei Silylierungsreagenzien Trimethylphenylchlorsilan, Dimethylphenylchlorsilan und Diphenylmethylchlorsilan zeigt eindeutig eine Abhängigkeit der Ausbeute und der Induktion von der Größe des Elektrophils. Je größer das Elektrophil, desto schlechter die Ausbeute und desto höher der Enantiomerenüberschuss. Die Versuche 4 bis 6 zeigen im Vergleich zu 1 bis 3, dass bei allen drei Elektrophilen die Induktion beim Abfangen der Kaliumverbindung **K-4c** bei -78 °C größer ist als bei der Lithiumverbindung **Li-4c** bei 0 °C.

4.2.6 Optimierung der Silylierung von **4c** mit Diphenylmethylchlorsilan

Da mit dem Elektrophil Diphenylmethylchlorsilan die besten Induktionen erzielt werden, wird dieses Reagenz noch einmal in verschiedenen Lösungsmitteln getestet.

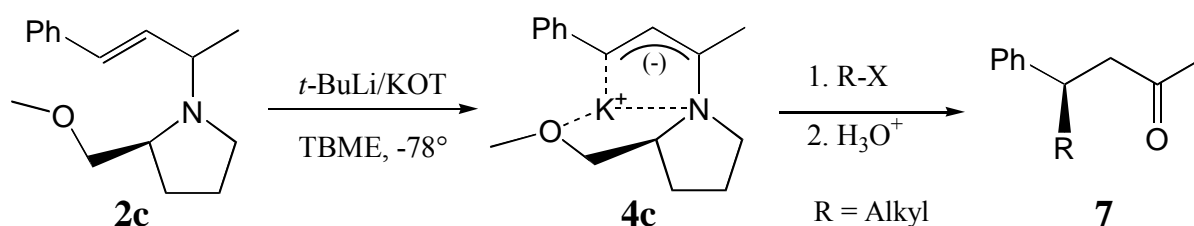
Tabelle 10 Silylierung von **4c** mit Diphenylmethylchlorsilan.

Nr	El ⁺	LM	Ion	Temp.	Metallierungs- dauer	Ausbeute 7c	Induktion [%ee]
1	DPMSCl	THF	K ⁺	-78 °C	2 h	65 %	54 (<i>R</i>)
2	DPMSCl	TBME	K ⁺	-78 °C	2 h	77 %	90 (<i>R</i>)
3	DPMSCl			0 °C	1 h	52 %	83 (<i>R</i>)
4	DPMSCl		Li ⁺	-78 °C	2 h	45 %	60 (<i>R</i>)
5	DPMSCl			0 °C	2 h	65 %	82 (<i>R</i>)
6	DPMSCl	Toluol	K ⁺	0 °C	1 h	38 %	72 (<i>R</i>)
7	DPMSCl		Li ⁺	0 °C	2 h	71 %	78 (<i>R</i>)

Diphenylmethylchlorsilan als Elektrophil für die Abfangreaktion der Metallverbindung **4c** liefert nicht nur in TBME sondern auch im polareren THF sowie im unpolareren Toluol bessere Induktionen (bis zu 90 %ee), jedoch bei kleinerer Ausbeute, als Dimethylphenylchlorsilan.

4.2.7 Variation des Elektrophils

Da die Abfangreaktion des metallierten Methylphenyl-SMP-Allylamins **4c** mit Elektrophilen bisher noch nicht eingehend untersucht worden ist, werden unter den optimierten Bedingungen der Silylierung: TBME/KOT/-78 °C (2 h)/Elektrophil/-78 °C (über Nacht) verschiedene Alkylierungsreagenzien bezüglich Induktion und Ausbeute getestet.



Schema 25

Tabelle 11 Elektrophile Substitution an **K-4c** unter den optimierten Reaktionsbedingungen: TBME/KOT/-78 °C (2 h)/Elektrophil/-78 °C (über Nacht).

Nr.	Elektrophil	Ausbeute	Induktion [%ee]
1	Iodmethan	7d 64 %	65 (R)
2	Iodethan	7e 65 %	61 (R)
3	Iodpropan	7f 76 %	57 (R)
4	Iodbutan	7g 65 %	62 (R)
5	Iodoctan	7h 73 %	71 (R)
6	2-Iodpropan	7i 59 %	60 (S) ^{a)}
7	Iodpropan	7f 76 %	57 (R)
8	Brompropan	7f 76 %	67 (R)
9	Chlorpropan	7f 51 %	43 (R)
10	Allylbromid	7j 74 %	47 (R)
11	Allylchlorid	7j 88 %	72 (R)
12	Benzaldehyd	7l 53 %	68 (R) ^{b)} <i>anti</i> 38 (R) ^{b)} <i>syn</i>
13	Kohlendioxid	7m 75 %	--- ^{c)}

a) Prioritätenwechsel; b) Stereozentrum am C4 c) nicht bestimmt.

Bei der Alkylierung von Methylphenylallylamin **2c** sind bei guten Ausbeuten mit 51-88 % die Induktionen mit 43-71 %ee etwas schlechter als die der Silylierung. Die Versuche 1 bis 5 zeigen, dass keine Abhängigkeit der Induktion und der Ausbeute von der Länge des Alkylrestes besteht. Auch die Ausbeute und Induktion des sekundären Halogenalkans 2-Iodpropan (Versuch 6) liegen in derselben Größenordnung wie bei den primären Halogenalkanen (Versuche 1-5). In den Versuchen 7 bis 9 werden die drei Halogene miteinander verglichen. Brompropan (67 %ee) liefert eine bessere Induktion als Iodpropan (57 %ee) und dieses wiederum eine bessere als Chlorpropan (43 %ee). Wie in den Versuchen 10 und 11 gezeigt, ergeben die Abfangreaktionen mit Allylbromid und Allylchlorid das 3-substituierte Keton **7j** in hohen Ausbeuten (74 % und 88 %). Dabei wird mit Allylchlorid (72 %ee) ein deutlich größerer Enantiomerenüberschuss erreicht als mit Allylbromid (47 %ee).

Die Reaktion der 1-Methyl-3-phenyl-allylamin-Kaliumverbindung **K-4c** mit Benzaldehyd und Acetylchlorid führt über die Hydroxyalkylierung zum γ -Acetoxyketon **7l**. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die chirale Metallverbindung **K-4c** zwischen den beiden enantiotopen Seiten des Benzaldehyds differenziert. Die Zuordnung der einfachen Diastereoselektivität der Hydroxyalkylierung mit Benzaldehyd erfolgt in Anlehnung an die Untersuchungen von *Andreas Kramer*^{44, 82} an einem ganz ähnlichen System.

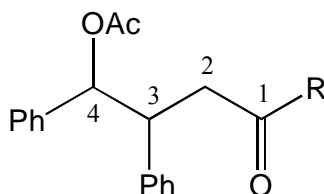
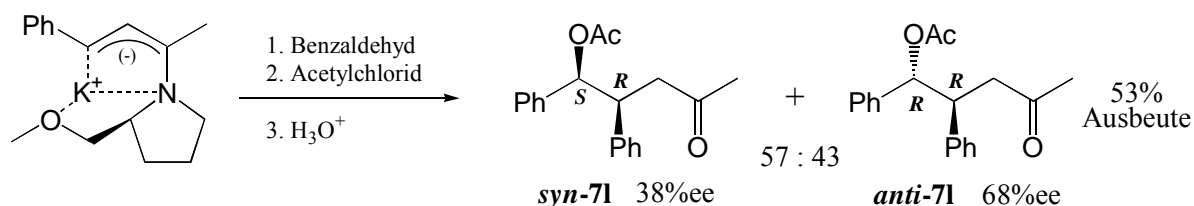


Tabelle 12 Zuordnung der NMR-Daten von *cis*-**7l** und *trans*-**7l** zu Literaturwerten.⁸²

R	δ (H4)		$^3J_{4,3}$		δ (OCOCH ₃)		δ (C3)	
	syn	anti	syn	anti	syn	anti	syn	anti
Me	5.95	5.84	7.8	8.4	1.88	2.03	46.3	46.9
Ph ⁸²	6.07	5.96	7.7	8.6	1.87	1.93	46.3	47.1



Da von *Andreas Kramer*⁸² keine Drehwerte für das *cis*- oder *trans*-Acetoxyketon angegeben wurden, beruht die Zuordnung der absoluten Konfiguration von **71** nur auf der Annahme, dass die 1-Methyl-3-phenyl-allylamin-Kaliumverbindung **K-4c** wie die 1,3-Diphenyl-allylamin-Kaliumverbindung **K-4b** unter Retention reagiert.

4.2.8 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Ketone **7**

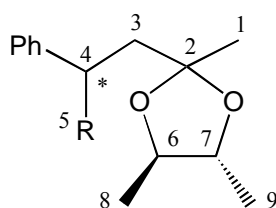


Abbildung 7 Acetal **8**

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration findet anhand der Richtung des Drehwerts der Ketone **7** und der Verschiebung der ^{13}C -NMR-Signale der diastereomeren Acetale **8** statt. Das Hauptisomer ist jeweils unterstrichen.

Tabelle 13 Vorzeichen des Drehwerts der Ketone **7** und ^{13}C -NMR-Signale der diastereomeren Acetale **8**. (100.6 MHz, in CDCl_3)

Rest	Verbin- dung	Drehrich- tung	$\delta(\text{C8})$		$\delta(\text{C5})$		$\delta(\text{C2})$		$\delta(\text{C3})$	
DMPS	(R)-7a	(+) ^{a)}	15.8	<u>16.0</u>	31.3	<u>30.9</u>	<u>108.8</u>	109.0	<u>38.5</u>	38.3
TMS	(R)-7b	(+) ^{a)}	<u>15.2</u>	15.6	31.2	<u>31.0</u>	<u>108.9</u>	109.1	38.6	<u>38.5</u>
DPMS	(R)-7c	(+) ^{b)}	15.8	<u>16.0</u>	<u>29.2</u>	29.0	<u>109.0</u>	109.3	<u>39.4</u>	39.1
Methyl	(R)-7d	(-) ^{c)}	<u>15.4</u>	15.6	<u>23.4</u>	23.2 ^{f)}	<u>108.0</u>	108.1		
Ethyl	(R)-7e	(-) ^{a)}	<u>15.3</u>	15.5	<u>30.3</u>	30.2	<u>108.0</u>	108.1		
Propyl	(R)-7f	(-) ^{c)}	<u>15.3</u>	15.5	<u>39.7</u>	39.5	<u>108.0</u>	108.1		
Butyl	(R)-7g	--- ^{d)}	<u>15.3</u>	15.5	<u>37.2</u>	37.1 ^{g)}	<u>108.0</u>	108.1		
Octyl	(R)-7h	(-) ^{c)}	<u>15.3</u>	15.5	<u>37.5</u>	37.3 ^{g)}	<u>108.0</u>	108.1		
Isopropyl	(S)-7i ^{e)}	(-) ^{a)}	<u>15.2</u>	15.4	41.7	41.7 ^{h)}	<u>108.2</u>	108.3		
Allyl	(R)-7j	(-) ^{a)b)}	<u>15.2</u>	15.5	<u>40.1</u>	39.8	<u>107.8</u>	108.0		
Benzaldehyd	anti-7l	(+)	16.0	<u>16.4</u>	<u>169.5</u>	169.3 ⁱ⁾	<u>107.9</u>	108.3		
	syn-7l	(+)	16.0	<u>16.3</u>	<u>169.1</u>	169.6 ⁱ⁾	<u>107.8</u>	107.9		
Kohlen- dioxid	7m	(-) ^{b)c)}	14.9	<u>15.4</u>	<u>178.8</u>	179.0 ^{j)}	<u>107.4</u>	107.3		

a) in CHCl_3 , b) in CH_2Cl_2 , c) in Benzol, d) nicht vermessen, e) Prioritätenwechsel; f) CH_3 ; g) $\text{CH}_2\text{-CH}_2$; h) CH ; i) COOAc ; j) COOH .

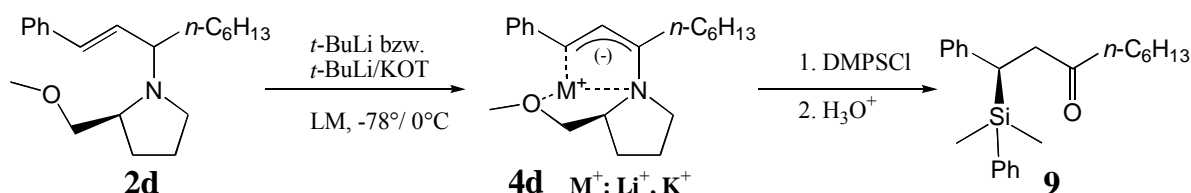
Tabelle 14 Vergleich gemessener Drehwerte mit Literaturwerten.

Rest	Verbindung	Drehwert	
Methyl	(R)-7d	gef.:	$[\alpha]_{\text{D}} = -47.5^\circ$ (c=1.03 in Benzol; 57%ee)
		Lit.:	$[\alpha]_{\text{D}} = +74.3^\circ$ (c=1.00 in Benzol (S)) ⁸³
Isopropyl	(S)-7i	gef.:	$[\alpha]_{\text{D}} = -17.7^\circ$ (c=1.30 in CHCl_3 ; 55%ee)
		Lit.:	$[\alpha]_{\text{D}} = -33.0^\circ$ (c=1.12 in CHCl_3 ; ^{a)} ⁸⁴

a) Konfiguration nicht bekannt.

4.3 Silylierung des Hexylphenylallylamins **2d**

Um den Einfluss einer Alkylkette in 1-Position auf die Reaktivität des 3-metallierten Allylamins zu untersuchen wird das Hexylphenylallylamin **2d** metalliert und anschließend silyliert.



Schema 26

Die Metallierung und anschließende Silylierung mit Dimethylphenylchlorsilan wird zunächst unter den optimierten Reaktionsbedingungen des Methylphenylallylamins **2c** durchgeführt. Da nur eine Ausbeute von 8 % an dem β -Silylketon **9a** erreicht wird, werden die in Tabelle 15 aufgeführten Versuche zur Optimierung der Ausbeute durchgeführt.

4.3.1 Optimierung der Silylierung der Kaliumverbindung K-4d in TBME

Tabelle 15 Silylierung von **K-4d** mit Dimethylphenylchlorsilan in TBME.

Nr.	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	Ausbeute 9a	Induktion 9a [%ee]
1	DMPSCl	K ⁺	TBME	-78°C(3h)	8 %	--- ^{b)}
2	DMPSCl	K ⁺	TBME	-78°C/-10°C(3h)/-78°C	38 %	--- ^{b)}
3	DMPSCl	3xK ⁺ ^{c)}	TBME	-78°C/-10°C(3h)/-78°C	49 %	71 (<i>R</i>)
4	DMPSCl	K ⁺	TBME	-10°C(8h)	49 %	62 (<i>R</i>)
5	DMPSCl	K ⁺	TBME	-78°C/-10°C(8h)/-78°C	56 %	73 (<i>R</i>)
6	DMPSCl	K ⁺	TBME	-78°C/-10°C(25h)/-78°C	70 %	73 (<i>R</i>)

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) nicht bestimmt c) 3 äq KOT.

Der erste Versuch, Hexylphenylallylamin **2d** mit $t\text{-BuLi/KOT}$ in TBME bei -78°C zu deprotonieren und nach 3 h Rühren bei -78°C die Kaliumverbindung **K-4d** mit Dimethylphenylchlorsilan abzufangen, führt zu einer sehr schlechten Ausbeute (8 %) an destilliertem

β -Silylketon **9a**. Wird wie in Versuch 2 die Temperatur zwischenzeitlich 3 h auf -10°C erhöht, verbessert sich die Ausbeute deutlich auf 38 %. In Versuch 3 werden 3 äq KOT statt 1.5 äq KOT eingesetzt, jedoch führt dies nur zu einer geringen Verbesserung der Ausbeute auf 49 %. Erst eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 8 h und länger führt zu einer gerade noch akzeptablen Ausbeute von 56 %. Die beste Ausbeute dieser Versuchsreihe wird mit einer Metallierungszeit von 25 h bei -10°C erreicht.

Die Induktion bei der Silylierung der Kaliumverbindung **4d** nimmt mit steigender Temperatur von 73 %ee bei -78°C auf 62 %ee bei -10°C geringfügig ab. Diese Veränderung entspricht auch den Beobachtungen an der Kaliumverbindung des Methylphenylallylamins **4c** (Kapitel 4.2.2).

4.3.2 Optimierung der Silylierung der Lithiumverbindung Li-4d in TBME

Tabelle 16 Silylierung von **Li-4d** mit Dimethylphenyl- und Trimethylchlorsilan in TBME.

Nr.	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	Ausbeute	Induktion [%ee]
1	DMPSCl	Li ⁺	TBME	-78°C (16h)	9a 45%	64 (R)
2	DMPSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ (3h)/ -78°C	9a 44%	64 (R)
3	DMPSCl	Li ⁺	TBME	-10°C (8h)	9a 54%	90 (R)
4	DMPSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ (6h)/ 0°C	9a 61%	94 (R)
5	DMPSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ (25h)/ 0°C	9a 60%	95 (R)
6	DMPSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ (13h)/ 18°C	9a 60%	95 (R)
7	DMPSCl	Li ⁺ /4 ^{b)}	TBME	-10°C (6h)	9a 67%	71 (R)
8	DMPSCl	s-BuLi	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ (6h)/ -78°C	9a 67%	91 (R)
9	DMPSCl	Li ⁺	TBME/TMEDA	-10°C (8h)/ 0°C	9a 40%	80 (R)
10	TMSCl	Li ⁺	TBME	-78°C (15h)	9b 31 %	64 (R)
11	TMSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ (10h)/ -78°C	9b 55 %	94 (R)
12	TMSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ (15h)/ 0°C	9b 60 %	94 (R)

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) 4 x 0.3 äq t-BuLi zugesetzt.

Die Deprotonierung des allylischen H-Atoms mit *t*-BuLi in TBME (Versuch 1) verläuft bei tiefen Temperaturen selbst bei sehr langer Deprotonierungszeit (16 h) lediglich mit einer Ausbeute von 45 %. Wie in den Versuchen 8 bis 12 gezeigt, ist nach 6 h Deprotonierung bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ das vorläufige Optimum (61 % Ausbeute) erreicht. Eine weitere Verlängerung (Versuche 5 und 6) bringt keine Steigerung der Ausbeute. Da sich die Base *t*-BuLi während der langen Reaktionszeit eventuell zersetzen könnte, wird in Versuch 7 *t*-BuLi portionsweise alle 1.5 h zugesetzt, was zu einer leicht verbesserten Ausbeute von 67 % an β -silyliertem Keton **9a** führt. Um zu überprüfen, ob die Base *t*-BuLi zu sperrig ist, wird sie in Versuch 8 gegen *s*-BuLi ausgetauscht, was ebenfalls zu einer leicht erhöhten Ausbeute von 67 % führt.

Ein Vergleich der Enantiomerenausbeuten der (*R*)- β -Silylketone **9a** und **9b** zeigt, dass nach 16 h Metallieren bei -78°C eine vergleichsweise geringe Enantiomerenausbeute von 64 %ee erzielt wird, bei zwischenzeitlicher Erwärmung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ über mehrere Stunden ($>5\text{ h}$) und anschließender Abkühlung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dagegen deutlich höhere Enantiomerenausbeuten von 94 %ee erzielt werden. Dies lässt sich erklären indem bei der Deprotonierung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine konfigurationsstabile Metallverbindung **Li-4d** entsteht und erst bei Erhöhung der Temperatur auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ sich das thermodynamische Gleichgewicht zwischen den beiden epimeren 1-Aminoallyllithium-Verbindungen (*R,S*)-**Li-4d** und (*S,S*)-**Li-4d** einstellt, das dann bei der anschließenden Abkühlung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhalten bleibt. Das Enantiomerenverhältnis der β -Silylketone **9a** und **9b** entstanden aus der Metallierung und Silylierung bei -78°C (ohne Aufwärmung) wird somit durch den Diastereomerenüberschuss des Hexylphenylallylamins **2d** geprägt, der mit ca. 72 %de bestimmt wurde.

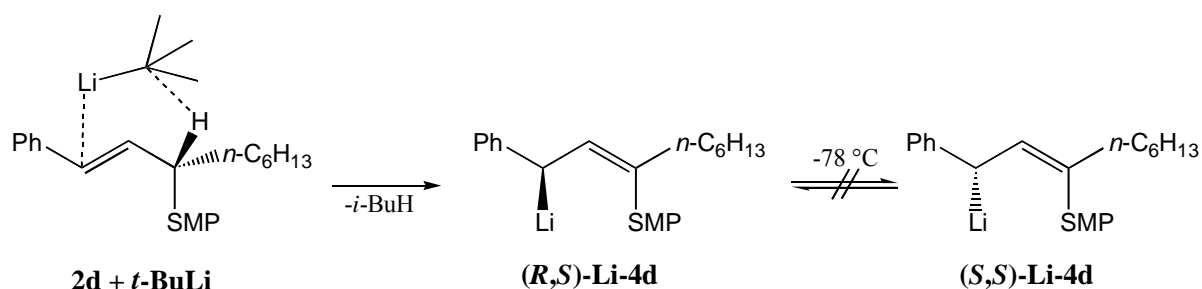


Abbildung 8 Möglicher Mechanismus der Deprotonierung von **2d** mit *t*-BuLi zur konfigurationsstabilen Lithiumverbindung **4b** bei -78°C .

4.3.3 Optimierung der Silylierung der Metallverbindung **4d** in THF

Tabelle 17 Silylierung von **Li-4d** mit Dimethylphenylchlorsilan in THF.

Nr.	El ⁺	LM	Ion	Temperatur (Zeit) ^{a)}	Ausbeute 9a	Induktion [%ee]
1	DMPSCI	THF	K ⁺	-78°C/-10°C(3h)/-78°C	67 %	41 (<i>S</i>)
2	DMPSCI			-78°C/-10°C(10h)/0	71 %	9 (<i>R</i>)
3	DMPSCI		Li ⁺	-78°C/-10°C(8h)/-78°C	76 %	51 (<i>S</i>)
4	DMPSCI			-78°C/-10°C(10h)/0°C	62 %	28 (<i>S</i>)
5	DMPSCI	THF/HMPT	K ⁺	-78°C/-10°C(10h)/-78°C	34 %	40 (<i>S</i>)
6	DMPSCI		Li ⁺	-78°C/-10°C(8h)/-78°C	23 %	28 (<i>S</i>)
7	DMPSCI			-78°C/-10°C(6h)/0°C	60 %	34 (<i>S</i>)

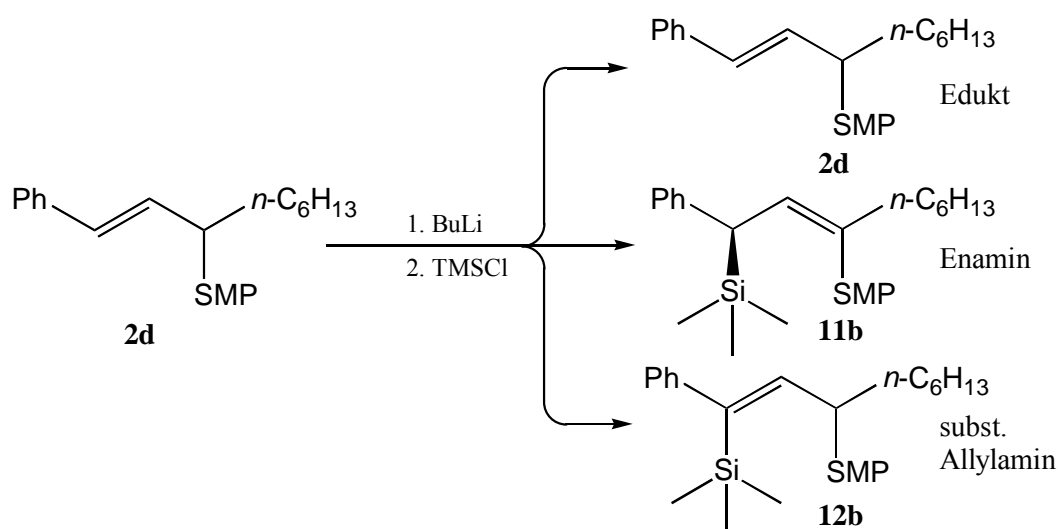
a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min.

Findet die Reaktion in THF als Lösungsmittel statt, sind sowohl über das Kaliumsalz **K-4d**, als auch über das Lithiumsalz **Li-4d** recht hohe Ausbeuten (62-76 %) an destilliertem β -Silylketon **9a** zu erzielen. Bei Zusatz von HMPT entsteht bei der Silylierung bei tiefer Temperatur das Keton **9a** in schlechter Ausbeute von 23 % und 34 %.

Der Wechsel von TBME zu THF als Lösungsmittel bewirkt eine massive Änderung der Stereoselektivität. Wie in Versuch 3 gezeigt, entsteht mit Lithium als Gegenion bei -78 °C das entgegengesetzte (*S*)-Enantiomer mit respektablem Enantiomerenüberschuss von 51 %ee. Die Zugabe von einem Äquivalent des Komplexbildners HMPT (Versuche 5 bis 7) bringt keine Verbesserung der Induktion. In dem gut komplexierenden Lösungsmittel THF ist die Selektivität zur Bildung des (*S*)-Enantiomers der β -silylierten Ketonverbindungen **9a** und **7a** bei dem metallierten Hexylphenylallylamin **4d** deutlich größer ausgebildet als bei dem metallierten Methylphenylallylamin **4c** (Kapitel 4.2.1).

4.3.4 Regioselektivität der Silylierung von **4d**

Um die Ursache für die grundsätzlich relativ geringe Ausbeute zu erforschen, werden intensivere Untersuchungen an dem Rohprodukt nach der Silylierung mit Trimethylchlorsilan und vor der Hydrolyse vorgenommen.



Schema 27

Bei der Reaktion des Allylamins **2d** mit *t*-BuLi entstehen gleich mehrere Verbindungen. Neben dem gewünschten silylierten Enamin **11b** entsteht eine Aminverbindung, die sich nicht hydrolysieren lässt. Spätere NMR-Untersuchungen weisen diese als ein Diastereomerengemisch von in 3-Position silyliertem Allylamin **12b** aus. Daneben sind immer kleine Mengen Edukt (unsubstituiertes Allylamin **2d**) vorhanden und Spuren von vermutlich doppeltsilyliertem Allylamin.

Die Bildung eines 3-substituierten Allylamins **12b** über die Metallierung eines Allylamins mit anschließender elektrophiler Substitution ist bisher nicht beobachtet worden. Daher soll kurz die Strukturaufklärung erläutert werden. Nach der Silylierung von **Li-4d** in TBME mit Trimethylchlorsilan entsteht ein Nebenprodukt, das sich nach der üblichen Methode nicht hydrolysieren lässt, im Säuren in die wässrige Phase und im Alkalischen in die organische Phase wandert. Eine Elementaranalyse und zwei massenspektroskopisch hochaufgelöste Peaks (M^+-CH_3 und $M^+-C_6H_{13}$) weisen auf die Summenformel der in Abbildung 9 gezeigten silylierten Allylamine hin.

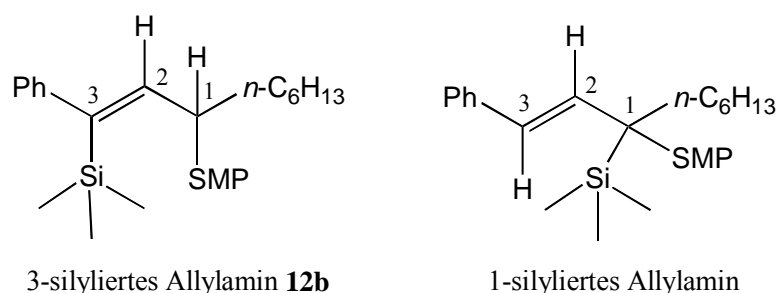
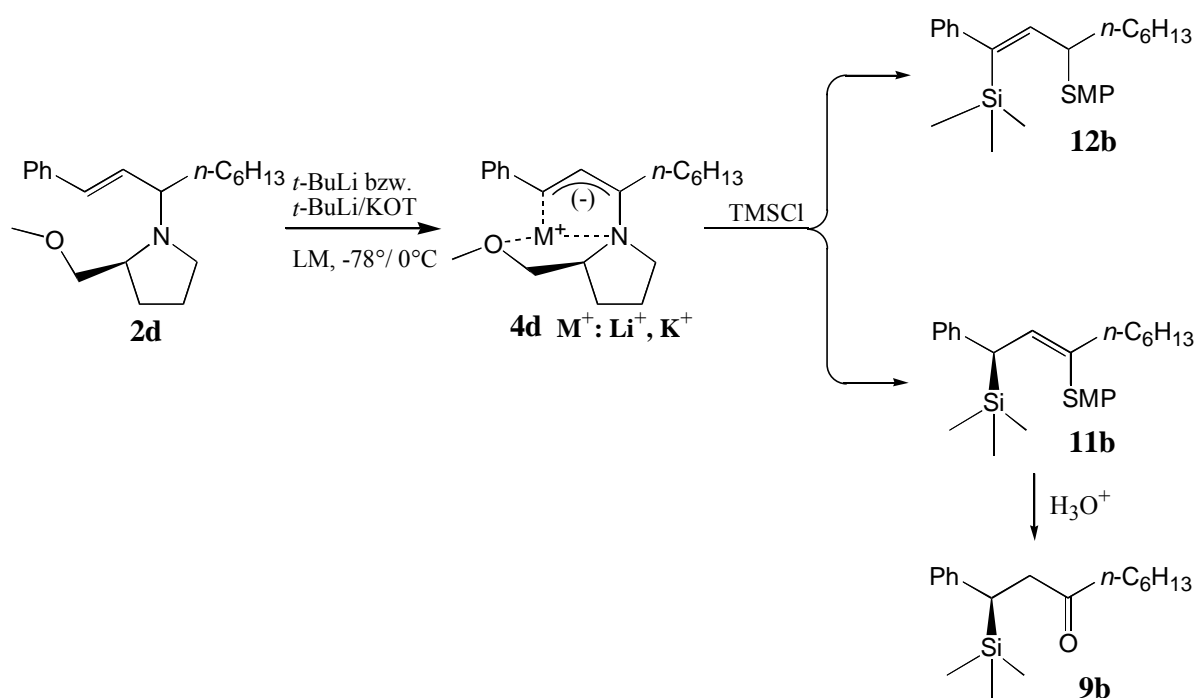


Abbildung 9 Mögliche Strukturen des silylierten Allylamins.

Zum Ausschluss des 1-silylierten Allylamins dienen NMR-spektroskopische Untersuchungen. Das vinyliche Proton H₂ sollte in beiden Verbindungen ein Dublett bei ca. 6 ppm erzeugen (gefunden 5.98 ppm). Die Kopplungskonstante mit 10.4 Hz spricht für das 3-silylierte Allylamin, da für die olefinische Transkopplung eine Kopplungskonstante größer 14 Hz zu erwarten ist (15.8 Hz bei unsubstituiertem Allylamin **2d**). Ein zweites Dublett im olefinischen Bereich ist nicht zu sehen, könnte aber von den aromatischen Signalen überlagert sein. Auch das Signal des Methinprotons ist durch weitere SMP-Signale überlagert. Ein Cross-Peak im ¹H,¹H-COESY-Spektrum zeigt eine Kopplung zwischen 5.98 und 3.4 ppm. Im ¹³C-NMR-Spektrum werden im Bereich zwischen 144 und 148 ppm ein tertiäres und zwei quartäre Kohlenstoff-Signale gezählt, die den Atomen C_{ipso}, C₂ und C₃ des 3-silylierten Allylamins **12b** zuzuordnen sind.

Da im Gaschromatogramm bei TMS als Elektrophil die einzelnen Isomere besonders gut zu unterscheiden sind, bietet es sich an, mit diesem Elektrophil die Isomerenverhältnisse im Rohprodukt zu studieren, um daraus Rückschlüsse auf die anionische Verbindung **4d** in Lösung zu erhalten.



Schema 28

Tabelle 18 Silylierung von **4d** mit Trimethylchlorsilan.

Nr	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	2d / 11b / 12b ^{b)}	Ausbeute 9b	Indukt. [%ee]
1	TMSCl	Li ⁺	TBME	0°C(15h)	9 / 44 / 47	40 %	96 (R)
2	TMSCl	K ⁺	TBME	-78°C/-10°C(15h)/-78°C	8 / 92 / 0	69 %	75 (R)

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) gaschromatographisch bestimmt.

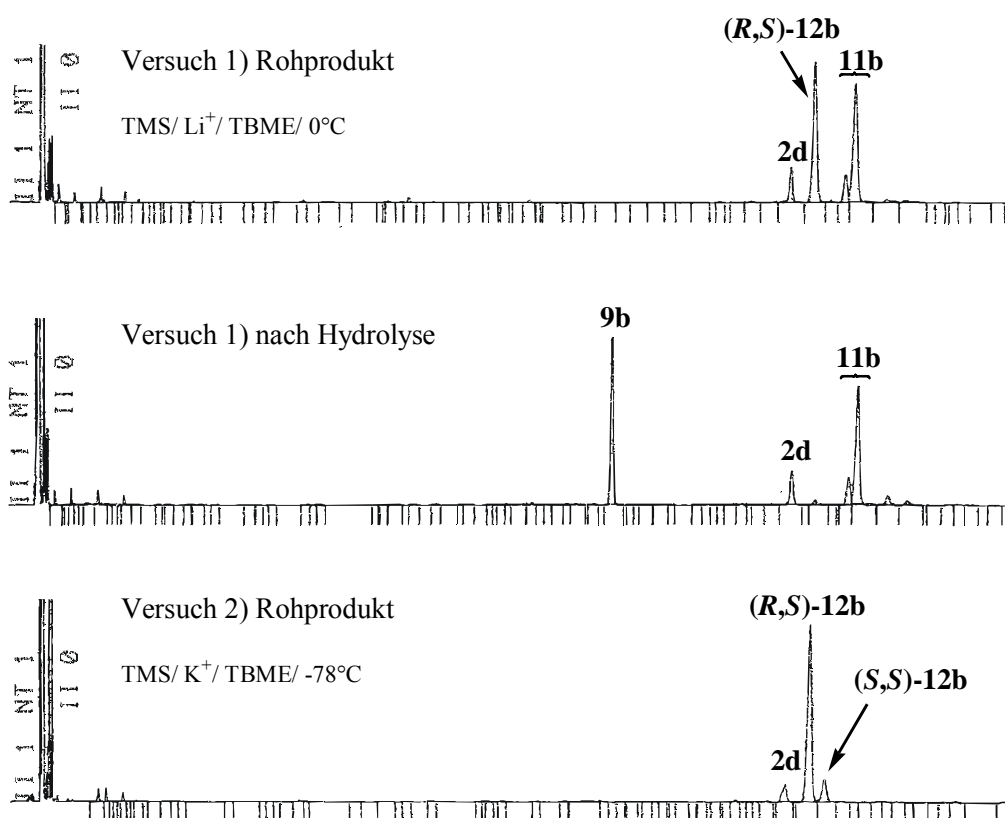


Abbildung 10 Gaschromatogramme der Rohprodukte nach Silylierung von **Li-4d** und **K-4d**.

Aus dem Gaschromatogramm von Versuch 1 sind die einzelnen Isomere der Produkte **11b** und **12b** und das Edukt **2d** deutlich zu erkennen. Nach der Hydrolyse (sauer-alkalisch-sauer-alkalisch) bleiben Edukt **2d** und 1-silyliertes Allylamin **12b** unverändert, während das 3-silylierte Enamin **11b** zu dem entsprechenden Keton **9b** umgesetzt wird. Aus dem GC wird das Regioisomerenverhältnis bestimmt. Nun lassen sich die Ausbeuten an gewünschtem silyliertem Keton **9b** genau klären und dementsprechend auch voraussagen. Durch erneutes Ansäuern und anschließendem Ausethern lassen sich die Amine **12b** und **2d** gut von dem Keton **9b** trennen.

Das (R,S)-Enamin **11b** hat eine kleinere Retentionszeit als das (S,S)-Enamin **11b**. Die angegebenen Enantioselektivitäten sind allerdings ausschließlich aus den NMR-Spektren der entsprechenden Acetale **10b** entstanden.

Tabelle 19 Silylierung von **4d** mit Trimethylchlorsilan.

Nr	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	2d / 11b / 12b ^{b)}	Ausbeute 9b	Indukt. [%ee]
1	TMSCl	Li ⁺	TBME	-78°C(15h)	48 / 50 / 2	31 %	64 (<i>R</i>)
2	TMSCl	Li ⁺	TBME	-78°C/-10°C(10h)/-78°C	8 / 52 / 40	55 %	94 (<i>R</i>)
3	TMSCl	Li ⁺	TBME	-78°C/-10°C(15h)/0°C	6 / 65 / 29	60 %	94 (<i>R</i>)
4	TMSCl	Li ⁺	TBME	0°C(15h)	9 / 44 / 47	40 %	96 (<i>R</i>)
5	TMSCl	Li ⁺ 2 äq	TBME	0°C(15h)	10 / 42 / 48	--- ^{c)}	--- ^{c)}
6	TMSCl	<i>n</i> -BuLi	TBME	0°C(15h)	27 / 60 / 13	--- ^{c)}	--- ^{c)}
7	TMSCl	<i>n</i> -BuLi 2 äq	TBME	0°C(15h)	25 / 67 / 8	--- ^{c)}	--- ^{c)}
8	TMSCl	K ⁺	TBME	-78°C/-10°C(15h)/-78°C	8 / 92 / 0	69 %	75 (<i>R</i>)
9	TMSCl	Li ⁺	THF	-78°C/-10°C(15h)/-78°C	21 / 79 / 0	63 %	48 (<i>S</i>)

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) gaschromatographisch bestimmt; c) nicht bestimmt.

Wie in Versuch 1 gezeigt, wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ selbst nach 15 h nur die Hälfte des Edukts **2d** mit *t*-BuLi deprotoniert. Erst bei Reaktionszeiten von über 10 h bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Versuche 2 und 3) sinkt der Anteil des Edukts **2d** auf unter 10 %. Anhand der Versuche 1, 3 und 4, bei denen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert wird, ist ersichtlich, dass das Verhältnis von Enamin **11b** zu Allylamin **12b** bei steigender Temperatur ungünstiger wird. Somit muss ein Kompromiss zwischen der unvollständigen Deprotonierung bei tiefer Temperatur und dem schlechten Enamin-Allylamin-Verhältnis bei hoher Temperatur gesucht werden. Die Versuche 2 und 3 zeigen, dass nicht die Silylierungstemperatur, sondern die Deprotonierungstemperatur für das Regioisomerenverhältnis verantwortlich ist. Aus dieser Erkenntnis ergibt sich auch, dass die einmal entstandene Anionenverbindung sehr stabil ist und keine Isomerisierung erfolgt. Die Hoffnung, daß die Verdoppelung der *t*-BuLi-Konzentration (Versuch 7) zu einer Verbesserung wenigstens der Deprotonierungsrate führt, erfüllt sich nicht. In den Versuchen 6 und 7 wird überprüft, ob die Base eventuell zu sperrig ist und nicht in geeigneter Weise an das Reaktionszentrum herankommt. Das Enamin-Allylamin-Verhältnis verbessert sich zwar, jedoch wird die Deprotonierungsrate ebenfalls kleiner. Beide Effekte lassen sich durch die geringere Basizität von *n*-BuLi gegenüber *t*-BuLi erklären. Eine Ausbeuteverbesserung ist auf diesem Weg nicht zu erwarten, da die Reaktion sehr unsauber verläuft.

Erfolg versprechender sehen die Rohproduktverteilungen in den Versuchen 8 und 9 aus. Bei der Deprotonierung mit der *Lochmann-Schlosser*-Base *t*-BuLi/KOT in TBME und reinem *t*-BuLi in THF ist keine Spur des Allylamins **12b** zu erkennen.

4.3.5 Einfluss der Zutropfgeschwindigkeit des Elektrophils auf die Regioselektivität

Tabelle 20 Silylierung von **Li-4d** mit Trimethylchlorsilan.

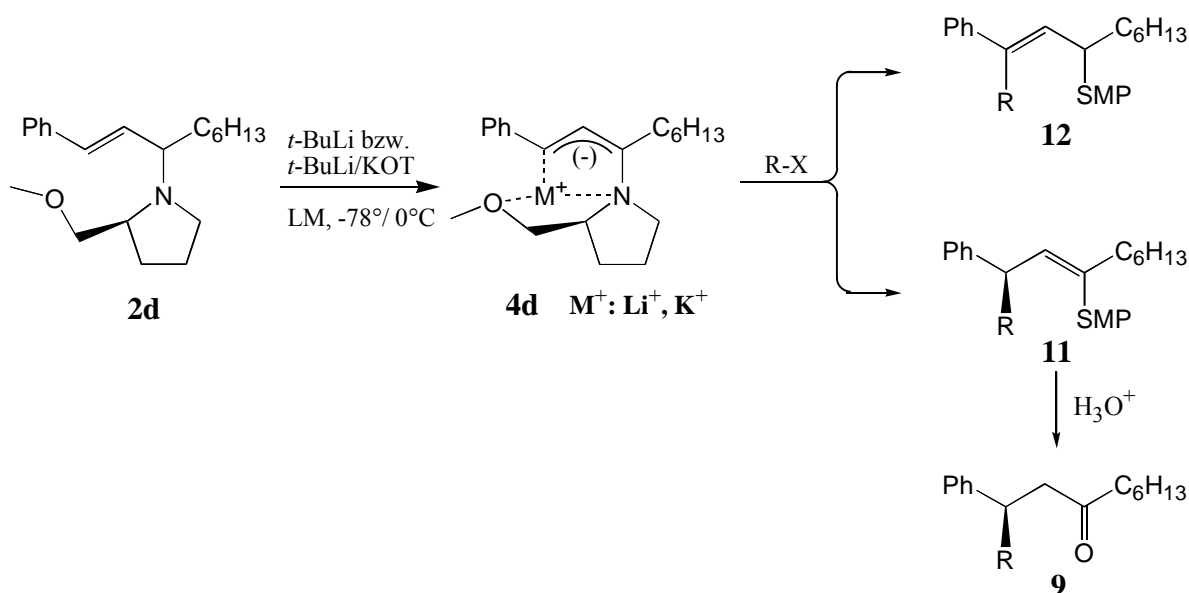
Nr.	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	2d / 11b / 12b ^{b)}	zutropfen
1	TMSCl	Li ⁺	TBME	-78°C/-10°C(14h)/-78°C	6 / 62 / 32	schnell
2	TMSCl	Li ⁺	TBME	-78°C/-10°C(14h)/-78°C	11 / 65 / 24	langsam

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) gaschromatographisch bestimmt.

In den Versuchen 1 und 2 wird geprüft, ob die Zutropfgeschwindigkeit der Elektrophilzugabe einen Einfluss auf das Isomerenverhältnis hat. Gerade bei Chlorsilanen als Elektrophil könnte es zu einer Lewisäure-katalysierten Isomerisierung während des Zutropfens kommen. Bei Versuch 1 wird extrem schnell (2 sek) und bei Versuch 2 extrem langsam (4 h) zugetropft. Es zeigt sich jedoch keine Abhängigkeit des Enamin-Allylamin-Verhältnisses von der Zutropfgeschwindigkeit.

4.3.6 Einfluss des Elektrophils auf die Regioselektivität

Um den Einfluss des Elektrophils auf das Regioisomerenverhältnis **11** zu **12** zu untersuchen, werden ganz unterschiedliche Elektrophile unter gleichen Reaktionsbedingungen zu den Metallsalzen **Li-4d** und **K-4d** zugesetzt.



Schema 29

Tabelle 21 Elektrophile Substitution an **4d** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Nr	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	2d / 11 / 12 ^{b)}	Ausbeute	Induktion 9 [%ee]
1	TMSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/0^\circ\text{C}$	6 / 65 / 29	9b 60 %	94 (R)
2	AllylCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/0^\circ\text{C}$	49 / 51 / -- ^{c)}	9g 23 %	12 (R) ^{d)}
3	PrI	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/0^\circ\text{C}$	12 / 52 / 36	9e 33 %	88 (R)
4	TMSCl	K ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/-78^\circ\text{C}$	7 / 93 / 0	9b 66 %	70 (R)
5	AllylCl	K ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/-78^\circ\text{C}$	6 / 94 / 0	9g 65 %	61 (R) ^{d)}
6	PrI	K ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/-78^\circ\text{C}$	7 / 93 / 0	9e 63 %	49 (R)
7	TMSCl	Li ⁺	THF	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/-78^\circ\text{C}$	15 / 85 / 0	9b 63 %	48 (S) ^{d)}
8	AllylCl	Li ⁺	THF	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/-78^\circ\text{C}$	15 / 85 / 0	9g 73 %	45 (S)
9	PrI	Li ⁺	THF	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/-78^\circ\text{C}$	21 / 79 / 0	9e 69 %	64 (S) ^{d)}

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) gaschromatographisch bestimmt;

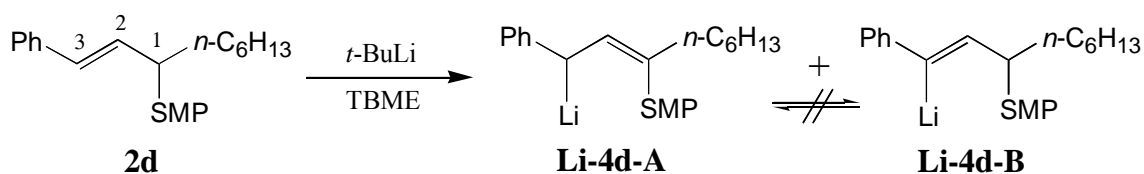
c) im GC fallen die Peaks von **2d** und **12g** zusammen; d) Prioritätenwechsel.

Aus Tabelle 21 geht hervor, dass unter gleichen Reaktionsbedingungen jeweils ein fast identisches Enamin-Allylamin-Verhältnis **11** zu **12** zu beobachten ist. Das Elektrophil fängt also nur das in der Lösung vorhandene Anionengemisch ab. Mit anderen Worten, die Energiebarriere der elektrophilen Substitution ist kleiner als die einer Isomerisierung der beiden Metallverbindungen **Li-4d-A** und **Li-4d-B**.

Als abschließender Beweis, dass das Produktverhältnis nicht durch das Elektrophil beeinflusst wird, dient die Abfangreaktion mit D_2O . Dieses sollte so schnell mit der Lithiumverbindung **Li-4d** reagieren, dass keine Wechselwirkung zwischen der deuterierten Verbindung **9i** und der lithiierten Verbindung **Li-4d** zu erwarten ist. Das Rohprodukt entsteht mit einem Enamin-Allylaminverhältnis von 63 : 37. Die deuterierte Allylverbindung **12i** kann eindeutig an dem vinylischen Dublett im 1H -NMR-Spektrum identifiziert werden.

Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse:

Aus den oben genannten Gründen geht eindeutig hervor, dass bereits zwei verschiedene Organometall-Verbindungen in Lösung vorliegen müssen:



Schema 30

Für den Fall, dass die beiden oben gezeigten Lithiumverbindungen **A** und **B** nicht im Gleichgewicht miteinander stehen, sollte das Diastereomerenverhältnis am C1 des metallierten Enamins **A** dem des Edukts entsprechen. Das eingesetzte Allylamin **2d** hat ein Diastereomerenverhältnis von 86 zu 14, während das des silylierten Allylamins **12b** 78 zu 23 beträgt.

Tabelle 22 Silylierung von Li-4c mit TMSCl in TBME bei -78°C und 0°C .

Nr.	El ⁺	Ion	LM	Temp. (Dauer)	2d / 11b / 12b ^{b)}	Ausbeute 9a	Induktion [%ee]
1	TMSCl	Li ⁺	TBME	-78°C (15h)	48 / 50 / 2	31 %	64 (<i>R</i>)
2	TMSCl	Li ⁺	TBME	0°C (15h)	9 / 44 / 47	40 %	96 (<i>R</i>)

a) gaschromatographisch bestimmt

Nach allen bisherigen Untersuchungen²⁹ ist bei den Allylaminen **2** das H1-Proton das acidere, dessen Abspaltung zur Allyllithium-Verbindung führt. Acceptorsubstituenten in 1- oder 3-Stellung wirken stabilisierend auf die Allyllithium-Verbindung während Donorsubstituenten destabilisierend wirken.^{33, 34} Der lange Alkylrest verringert also durch seinen positiven Induktionseffekt die Acidität des H1-Protons und erhöht die Energie des 3-Lithium-Enamins **Li-4d-A**. Dies äußert sich in den langen Reaktionszeiten und den geringen Umsätzen bei tiefer Temperatur. Da die Deprotonierung durch Lithiumreagentien kinetisch kontrolliert wird (siehe CIPE-Effekt³⁷), ist auch die sterische Abschirmung am C1-Atom durch die Hexylgruppe zu diskutieren.

Als Konkurrenzreaktion zur Deprotonierung des allylischen H1-Atoms wird die Deprotonierung des vinylischen H3-Atoms möglich, die zur Phenylvinylolithium-Verbindung **Li-4d-B** führt.

Die Bildung der Vinylmetall-Verbindung **Li-4d-B** ist nur bei der Deprotonierung mit *t*-BuLi aber nicht mit *t*-BuLi/KOT zu beobachten. Dies steht in guter Übereinstimmung mit dem bekannten⁹⁰ Reaktionsverhalten von Lithium- und Kaliumbasen, wonach Lithiumionen lokalisierte vinylische Anionen und Kaliumionen delokalisierte benzyllische Anionen bevorzugen. Bei Untersuchungen von *Jürgen Harbach*⁹⁰ zur Deprotonierung von *N*-Benzyl-*N,N*-dimethylamin in Hexan bei 0°C entstand mit *n*-BuLi die ortho-Lithium-Verbindung während mit *n*-BuLi/KOT die Benzylolithium-Verbindung entstand.

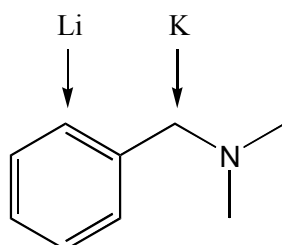
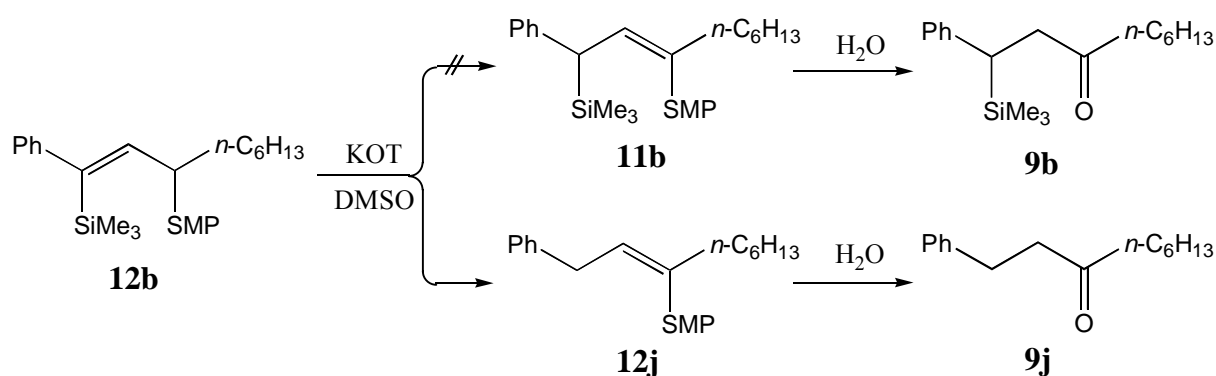


Abbildung 11 Regioselektivität der Metallierung von *N*-Benzyl-*N,N*-dimethylamin in Hexan bei 0°C mit *n*-BuLi und mit *n*-BuLi/KOT.

Zwischen den regioisomeren Metallverbindungen **Li-4d-A** und **Li-4d-B** wird keine Gleichgewichtseinstellung beobachtet.

4.3.7 Isomerisierung des Allylamins **12b**

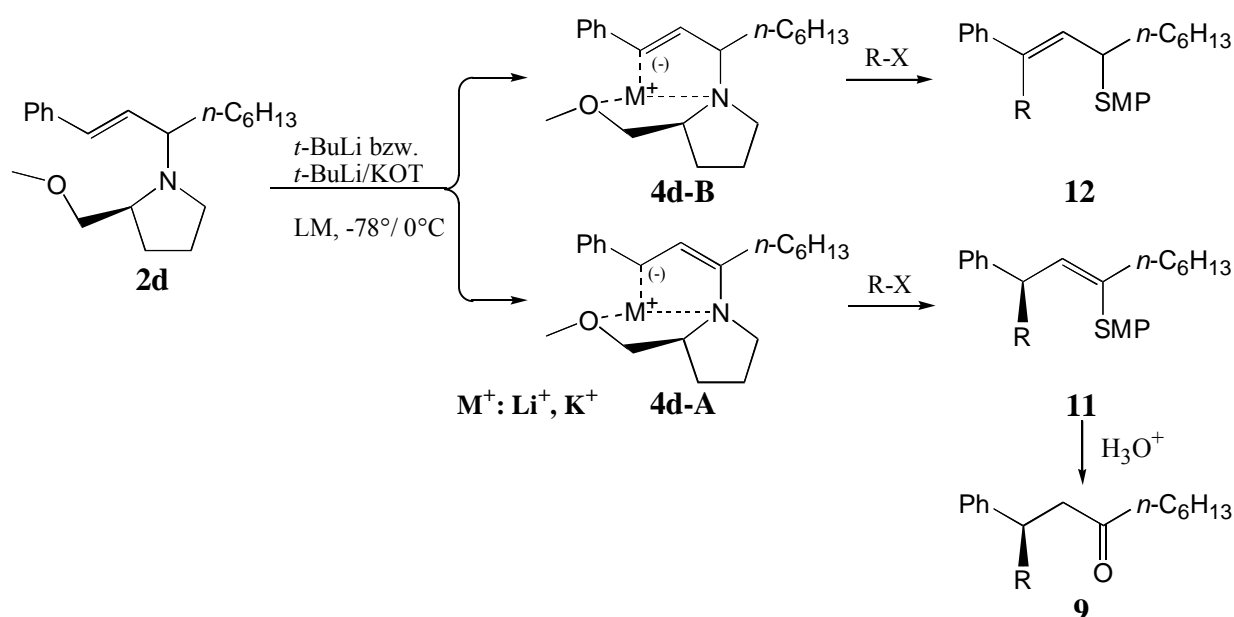
Zur Verbesserung der Ausbeute an gewünschtem silyliertem Keton **9b**, bzw. silyliertem Enamin **11b**, soll das Allylamin **12b** durch einen 1,3-H-Shift in das entsprechende Enamin **11b** überführt werden. Es wird allerdings erwartet, dass der Enantiomerenüberschuss des Ketons **9b** dadurch kleiner wird. Laut Literatur⁸⁵ sollte in DMSO und KOT eine Umlagerung vom Allylamin zum *cis*-Enamin erfolgen.



Schema 31

Das typische Rohproduktgemisch einer Reaktion mit Trimethylchlorsilan wird unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss aufgearbeitet und mit trockenem DMSO und trockenem KOT versetzt. Die gewünschte Umlagerung vom Allylamin **12b** zum Enamin **11b** ist nicht zu beobachten, stattdessen entsteht unter Abspaltung der Silylgruppe das Enamin **11j**. Das desilylierte Keton **9j** wird isoliert und eindeutig charakterisiert. **9j** entsteht nach Deprotonierung, Silylierung, Umlagerung und Hydrolyse in 69 %iger Ausbeute.

4.3.8 Vergleich verschiedener Elektrophile bei Substitution von Li-4d in TBME



Schema 32

Tabelle 23 Elektrophile Substitution an **Li-4d** in TBME bei 0°C und -78°C .

Nr.	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	2d / 11 / 12 ^{b)}	Ausbeute	Induktion [%ee]
1	TMSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/0^\circ\text{C}$	6 / 65 / 29	9b 60 %	94 (<i>R</i>)
2	DMPSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(25\text{h})/0^\circ\text{C}$	11 / 62 / 27	9a 60 %	95 (<i>R</i>)
3	MeI	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(8\text{h})/0^\circ\text{C}$	8 / 50 / 42	9c 38 %	89 (<i>R</i>)
4	EtI	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(8\text{h})/0^\circ\text{C}$	11 / 45 / 44	9d 33 %	87 (<i>R</i>)
5	PrI	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/0^\circ\text{C}$	12 / 52 / 36	9e 33 %	88 (<i>R</i>)
6	EtBr	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/0^\circ\text{C}$	17 / 52 / 30	9d 47 %	80 (<i>R</i>)
7	<i>i</i> -PrBr	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/0^\circ\text{C}$	32 / 68 / -- ^{c)}	9f 35 %	48 (<i>S</i>) ^{e)}
8	<i>i</i> -PrI	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/0^\circ\text{C}$	43 / 57 / -- ^{c)}	9f 27 %	26 (<i>S</i>) ^{e)}
9	AllylCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/0^\circ\text{C}$	49 / 51 / -- ^{d)}	9g 23 %	12 (<i>R</i>)
10	Disulfid	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/0^\circ\text{C}$	4 / 42 / 54	9h 32 %	5 (<i>S</i>)
11	D ₂ O	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/0^\circ\text{C}$	37 / 63 / -- ^{d)}	9i 58 %	--- ^{f)}
12	TMSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(10\text{h})/-78^\circ\text{C}$	8 / 52 / 40	9b 55 %	94 (<i>R</i>)
13	DMPSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}(15\text{h})/-78^\circ\text{C}$	4 / 64 / 32	9a 61 %	97 (<i>R</i>)
14	DMPSCl	Li ⁺	TBME	$-78^\circ\text{C}(16\text{h})$	44 / 54 / 2	9a 45%	64 (<i>R</i>)

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) gaschromatographisch bestimmt; c) im GC überschneiden sich die Peaks von **11f** und **12f**; d) im GC fallen die Peaks von **2d** und **12g** bzw. **12i** zusammen; e) Prioritätenwechsel; f) nicht bestimmt.

Wird, wie in Tabelle 23 aufgeführt, die Lithiumverbindung **4d** bei 0 °C in TBME abgefangen, so entstehen die entsprechenden substituierten Ketone **9** in mäßigen Ausbeuten, jedoch mit zum Teil sehr guten Induktionen. Wie in den Versuchen 1 bis 5 gezeigt, sind Chlorsilane und primäre Iodalkane ausgezeichnete Elektrophile mit Induktionen von 88-96 %ee. Ethylbromid (Versuch 5) liefert eine etwas schlechtere Induktion von 80 %ee und die sekundären Halogenalkane (Versuche 7 und 8), abhängig vom Gegenion, nur noch von 48 bzw. 26 %ee. Allylchlorid und Dimethyldisulfid reagieren völlig unspezifisch mit der Lithiumverbindung **Li-4d** in TBME bei 0 °C.

Zusammenfassend lässt sich sagen, je weicher das Elektrophil, desto unspezifischer verläuft die Abfangreaktion bezüglich der Stereoselektivität. Die mäßigen Ausbeuten lassen sich durch die schlechte Regioselektivität der Deprotonierung erklären.

Die Versuche 12 und 13, bei denen das Hexylphenylallylamin **2d** bei –78 °C deprotoniert, auf –10 °C aufgewärmt und anschließend die Lithiumverbindung **Li-4d** bei –78 °C silyliert wurde, zeigen gleich hohe Induktionen wie bei 0 °C. Ein Vergleich zwischen den Versuchen 2 und 13 zeigt noch einmal, dass die Silylierungstemperatur keinen Einfluss auf das Regioisomerenverhältnis von 3-silyliertem Enamin **11a** zu 3-silyliertem Allylamin **12a** hat. Versuch 14 zeigt noch einmal, dass ohne zwischenzeitliche Erwärmung die Selektivität der Deprotonierung günstiger die Umsetzungsrate aber schlechter ist und dass bei der Deprotonierung ein konfigurationsstabile Metallverbindung **Li-4d** entsteht, die erst bei Erwärmung in das thermodynamisch stabilere Epimere isomerisiert.

4.3.9 Vergleich verschiedener Elektrophile bei Substitution von **K-4d** in TBME

Tabelle 24 Elektrophile Substitution an **K-4d** in TBME bei –78 °C.

Nr	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	2d / 11 / 12 ^{b)}	Ausbeute	Indukt. [%ee]
1	TMSCl	K ⁺	TBME	-78 °C/-10 °C(15h)/-78 °C	8 / 92 / 0	9b 69 %	75 (<i>R</i>)
2	DMPSCI	K ⁺	TBME	-78 °C/-10 °C(25h)/-78 °C	10 / 90 / 0	9a 70 %	73 (<i>R</i>)
3	MeI	K ⁺	TBME	-78 °C/-10 °C(11h)/-78 °C	--- ^{c)}	9c 51 %	66 (<i>R</i>)
4	EtI	K ⁺	TBME	-78 °C/-10 °C(11h)/-78 °C	--- ^{c)}	9d 51 %	66 (<i>R</i>)
5	PrI	K ⁺	TBME	-78 °C/-10 °C(15h)/-78 °C	7 / 93 / 0	9e 63 %	49 (<i>R</i>)
6	<i>i</i> -PrI	K ⁺	TBME	-78 °C/-10 °C(10h)/-78 °C	12 / 88 / 0	9f 62 %	67 (<i>S</i>) ^{d)}
7	AllylCl	K ⁺	TBME	-78 °C/-10 °C(15h)/-78 °C	6 / 94 / 0	9g 65 %	61 (<i>R</i>) ^{d)}

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) gaschromatographisch bestimmt c) nicht bestimmt;

d) Prioritätenwechsel.

Die Abfangreaktion der Kaliumverbindung **K-4d** in TBME bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit verschiedenen Elektrophilen verläuft aufgrund der hohen Regioselektivität der Deprotonierung unter besseren Ausbeuten, jedoch im Fall der primären Alkyljodide mit einer schlechteren Induktion als bei **Li-4d**. Die Art des Elektrophils spielt bei **K-4d** für die Stereoselektivität eine geringere Rolle als bei der Lithiumverbindung **Li-4d** und ist selbst für Isopropyljodid und Allylchlorid erstaunlich hoch.

4.3.10 Vergleich verschiedener Elektrophile bei Substitution von **Li-4d** in THF

Tabelle 25 Elektrophile Substitution an **Li-4d** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Nr.	El ⁺	Ion	LM	Temperatur (Dauer) ^{a)}	2d / 11 / 12 ^{b)}	Ausbeute	Induktion [%ee]
1	TMSCl	Li ⁺	THF	$-78^{\circ}\text{C}/-10^{\circ}\text{C}(15\text{h})/-78^{\circ}\text{C}$	21 / 79 / 0	9b 63 %	48 (<i>S</i>)
2	DMPSCl	Li ⁺	THF	$-78^{\circ}\text{C}/-10^{\circ}\text{C}(8\text{h})/-78^{\circ}\text{C}$	11 / 85 / 4	9a 76 %	51 (<i>S</i>)
3	MeI	Li ⁺	THF	$-78^{\circ}\text{C}/-10^{\circ}\text{C}(10\text{h})/-78^{\circ}\text{C}$	12 / 86 / 2	9c 70 %	38 (<i>S</i>)
4	PrI	Li ⁺	THF	$-78^{\circ}\text{C}/-10^{\circ}\text{C}(15\text{h})/-78^{\circ}\text{C}$	15 / 85 / 0	9e 69 %	64 (<i>S</i>)
5	AllylCl	Li ⁺	THF	$-78^{\circ}\text{C}/-10^{\circ}\text{C}(15\text{h})/-78^{\circ}\text{C}$	15 / 85 / 0	9g 73 %	45 (<i>S</i>)

a) wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) gaschromatographisch bestimmt.

Auch die Abfangreaktion der Lithiumverbindung **Li-4d** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ liefert ein einheitliches Bild. Unabhängig vom Elektrophil entstehen die destillierten β -substituierten (*S*)-Ketone **9** aufgrund der hohen Regioselektivität der Deprotonierung in chemischen Ausbeuten von 63 bis 76 %. Die Enantiomerenüberschüsse der (*S*)-Enantiomere sind mit 38 bis 64 %ee erstaunlich hoch.

4.3.11 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Ketone **9**

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgt anhand der Richtung des Drehwerts der isolierten Ketone **9** und anhand Verschiebung der ^{13}C -NMR-Signale der diastereomeren Acetale **10** (das Hauptisomer ist unterstrichen). Aus den Peakhöhen der diastereomeren Acetal-kohlenstoff-Signale **10** wird der Enantiomerenüberschuss der Ketone **9** bestimmt.

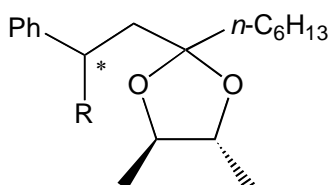


Abbildung 12 Acetal **10**

Tabelle 26 Vorzeichen der Drehwerte der Ketone **9** und ^{13}C -NMR-Verschiebung der Acetale **10**.

Rest	Verbindung	Drehrichtung	δ (Acetal-C) ^{e)}	
TMS	(R)-9b	(-) ^{a) b)}	<u>110.8</u>	111.1
DMPS	(R)-9a	(-) ^{b)}	<u>110.8</u>	111.0
Methyl	(R)-9c	(-) ^{b)}	110.2	110.2 ^{d)}
Ethyl	(R)-9d	(-) ^{a) b)}	<u>110.3</u>	110.4
Propyl	(R)-9e	(-) ^{a)}	<u>110.1</u>	110.3
Isopropyl	(S)-9f ^{c)}	(-) ^{a)}	<u>110.2</u>	110.4
Allyl	(R)-9g	(-) ^{a)}	<u>110.8</u>	110.9

a) in CH_2Cl_2 , b) in Benzol, c) Prioritätenwechsel, d) bestimmt über CH_2 -Signal 38.7 ppm, 38.5 ppm

e) 100 MHz, CDCl_3 .

4.3.12 NMR-spektroskopische Untersuchung des lithiierten Hexylphenylallyl-amins Li-4d

Um das lithiierte Hexylphenylallylamin **Li-4d** NMR-spektroskopisch zu untersuchen, wird 1 mmol des Allylamins **2d** in einem 10 ml Kolben unter Argon in d_8 -THF gelöst und bei -78°C tropfenweise mit t -BuLi versetzt. Die dunkelrote Lösung wird auf -10°C erwärmt und über Nacht auf dieser Temperatur gehalten. Anschließend wird die Lösung wieder auf -78°C gekühlt und die flüchtigen Bestandteile mit der Ölpumpe abgesaugt. Das Rohprodukt wird in d_8 -THF aufgenommen und unter Argon in ein gekühltes NMR-Röhrchen umgefüllt und bei verschiedenen Temperaturen vermessen.

Es entstehen saubere ^{13}C -NMR Spektren der Lithiumverbindung **Li-4d**, bei denen jedes Signal eindeutig zugeordnet werden kann.

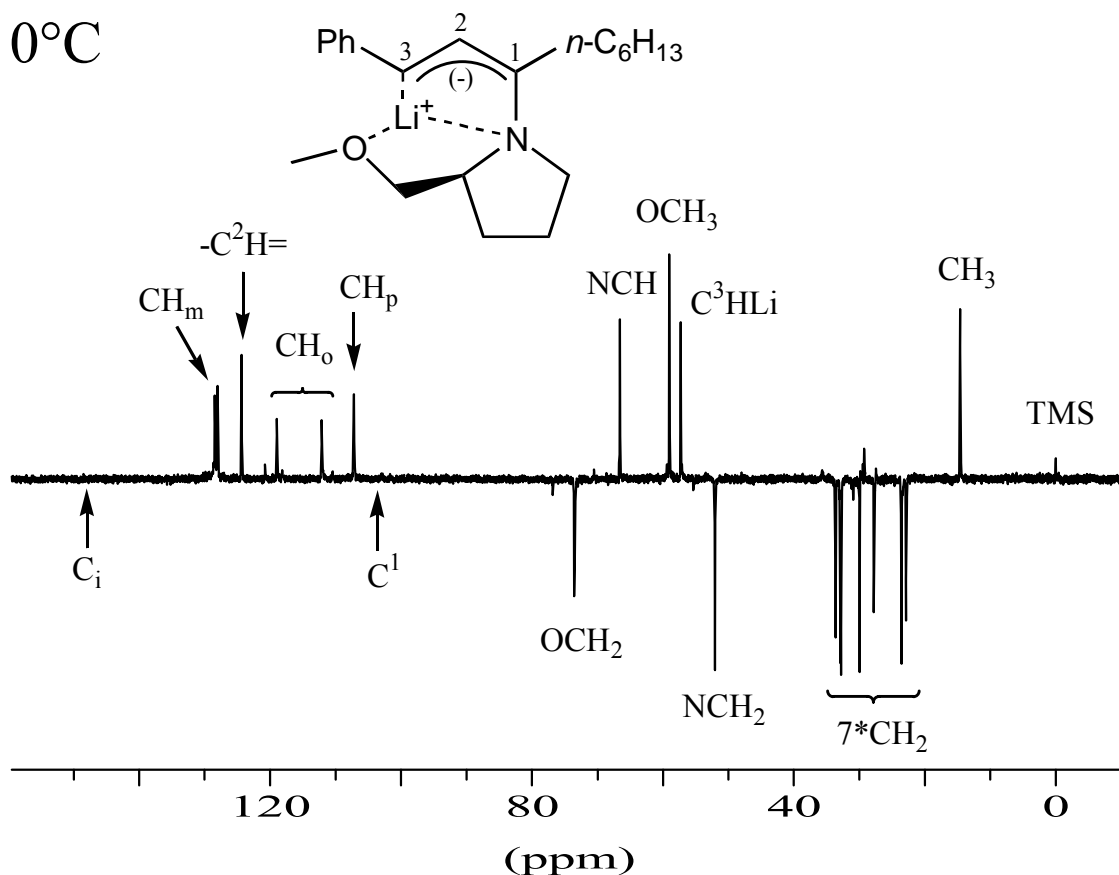


Abbildung 13 Dept-NMR-Spektrum von **Li-4d** bei 0°C in d_8 -THF.

Tabelle 27 Zusammenstellung der interessantesten ^{13}C -NMR-Signale von **Li-4d** in d_8 -THF bei verschiedenen Temperaturen

Temp.	C1	C2	C3	C _i	C _o	C' _o	C _m	C' _m	C _p
20°C	105.3	124.6	57.4	148.7	-- ^{a)}	-- ^{a)}	128.8		107.6
0°C	105.1	124.4	57.3	148.5	112.1	119.0	128.0	128.4	107.3
-20°C	104.6	124.5	57.3	148.5	112.1	119.0	128.1	128.5	107.3
-70°C	104.6	124.0	57.1	148.1	111.6	118.6	128.0	128.4	106.6

a) breites Signal

Es ist seit den Anfängen der NMR-Spektroskopie bekannt, dass die chemische Verschiebung die Elektronendichte widerspiegelt. Eine höhere Elektronendichte um den Atomkern sorgt für eine stärkere Abschirmung des Magnetfeldes und somit für eine höhere Tieffeldverschiebung.⁸⁶ Es besteht daher sowohl für ^1H als auch für ^{13}C -NMR eine Korrelation zwischen der Ladungsdichte und der chemischen Verschiebung.⁸⁶ *D.H. O'Brien*⁸⁷ konnte an Alkalimetall-Carbanionen von Diphenylmethan zeigen, dass die ^{13}C -NMR-Verschiebungen sehr sensibel auf Änderungen des Lösungsmittels, der Temperatur und des Gegenions und somit auf den Ionenpaarcharakter reagieren. Neuere Berechnungen von *K.B. Wiberg*⁸⁸ zeigen zwar ein differenzierteres Modell bezüglich der diamagnetischen und paramagnetischen Terme in den drei Raumrichtungen, dennoch lässt sich eine phänomenologische Korrelation aus Ladungsdichte und chemischer Verschiebung nicht leugnen.

Auffällig an den ^{13}C -NMR-Spektren von **Li-4d** ist die alternierende Hochfeld- und Tieffeldverschiebung der Signale beginnend bei C1 und endend bei C_p. Diese spricht für eine alternierende Ladungsverteilung. Es wird deutlich, dass die negative Ladung über das gesamte π -System verteilt wird.

Bei Temperaturabnahme von 20 °C nach -70 °C ist ein leichter Trend zur Hochfeldverschiebung aller Signale zu beobachten. Dies deutet auf eine Zunahme der negativen Ladung hin, verursacht durch eine Schwächung des Metall-Kohlenstoff-Kontakts bei Absenkung der Temperatur. Der Übergang von einem Kontaktionenpaar zu einem solvensgetrennten Ionenpaar wird auch in der Literatur durch eine Hochfeldverschiebung beschrieben.⁸⁶

Aus den ^{13}C -NMR-Spektren lassen sich keine Hinweise auf das Vorhandensein von verschiedenen Diastereomeren oder Regioisomeren von **Li-4d** in THF erkennen.

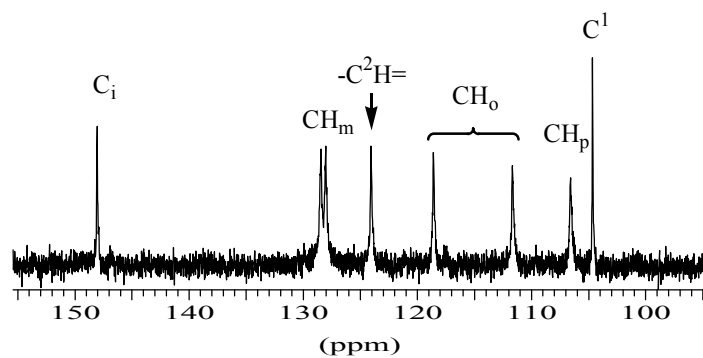
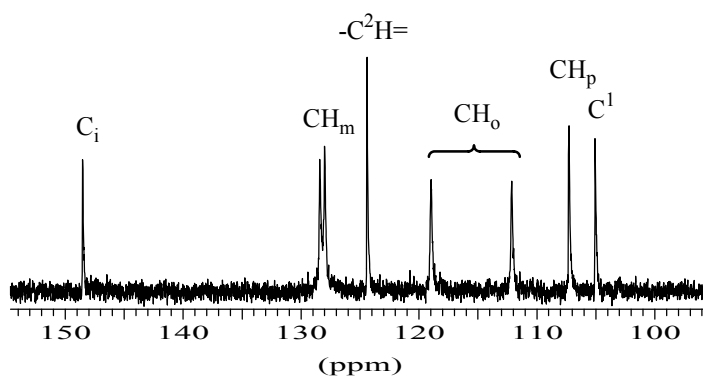
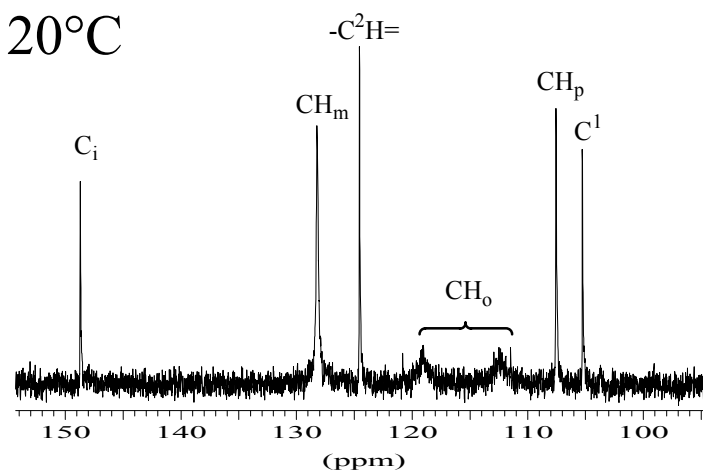
-70°C  0°C  20°C 

Abbildung 14 Ausschnitt aus ^{13}C -NMR-Spektren von **Li-4d** in d_8 -THF bei -70°C , 0°C und 20°C .

Bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ sind getrennte und scharfe Signale für die diastereotopen *meta*- und *ortho*-Kohlenstoffatome zu sehen. Bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sind die Signale verbreitert und bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ fallen die Signale der *meta*-Kohlenstoffatome zusammen, während die der *ortho*-Kohlenstoffatome stark verbreitert sind. Dieses Koaleszenzphänomen zeigt deutlich, dass die Rotation des Phenylrings eingeschränkt ist. *H.H. Freedman*⁸⁹ bestimmte für die einfache Phenylallyllithium-Verbindung **37** eine Rotationsbarriere in THF mit $\Delta G^{\ddagger} = 11.9\text{ kcal/mol}$. Die große Differenz in der chemischen Verschiebung der beiden *ortho*-CH-Gruppen ist durch die räumliche Nähe bzw. Ferne zum Lithiumion zu erklären und weist in Verbindung mit der eingeschränkten Rotation auf einen *ortho*-Kohlenstoff-Lithium-Kontakt hin. Eine solche Komplexierung eines Lithiumkations durch den *ortho*-Kohlenstoff ist bereits bei der α -(Dimethylamin)benzylolithium-Verbindung **38** NMR-spektroskopisch nachgewiesen⁹⁰ und quantenchemisch⁹¹ bestätigt worden.

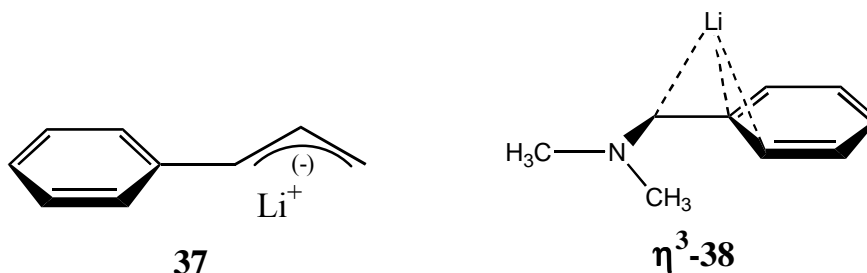


Abbildung 15 Phenylallyllithium **37** und α -(Dimethylamin)benzylolithium **38**.

Unter diesem Blickwinkel besitzt die 3-Phenyl-1-aminoallyllithium-Verbindung **Li-4d** den Charakter einer Benzylolithium-Verbindung.

Auch im ^1H -NMR-Spektrum zeigen die olefinischen Protonen bei -20°C scharfe Peaks. Bei Erwärmung auf Raumtemperatur ist deutlich die Koaleszenz der *meta*- und *ortho*-Protonen zu beobachten. Das olefinische H2-Proton zeigt ein scharfes Dublett bei 5.96 ppm mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von 3J 11.8 Hz zum H3-Proton.

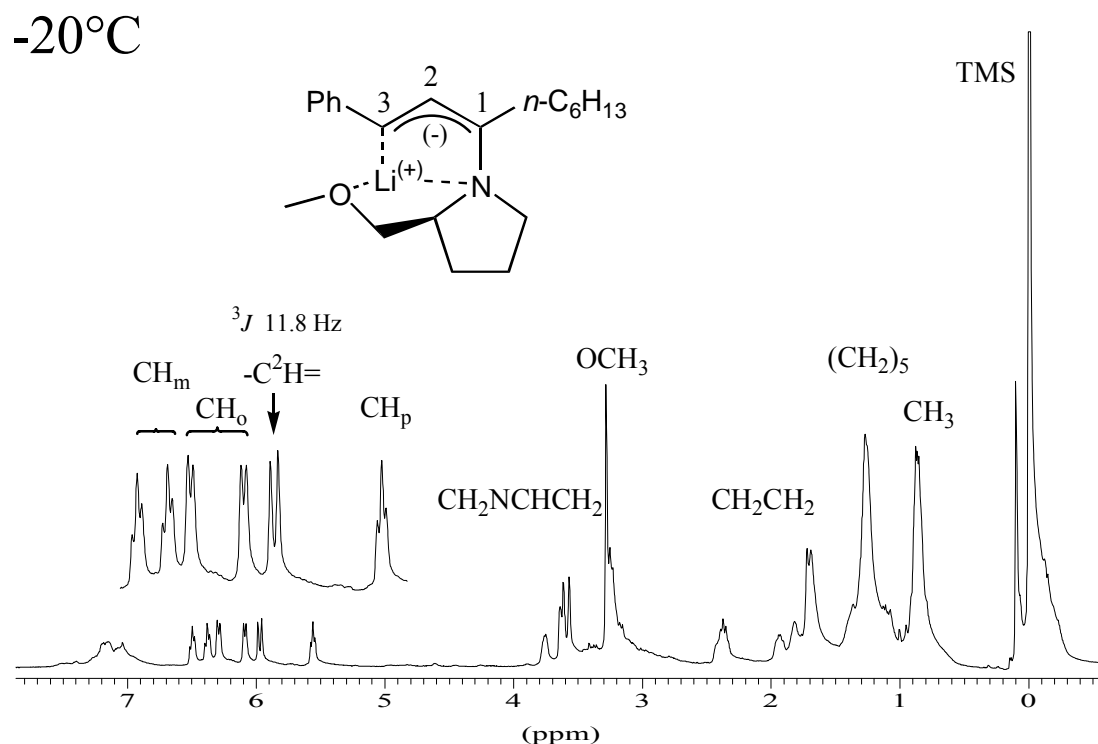


Abbildung 16 ^1H -NMR-Spektrum von **Li-4d** bei -20°C in $d_8\text{-THF}$.

In einem Kontrollversuch sollte die Existenz der Phenylvinylolithium-Verbindung **Li-4d-B** nachgewiesen werden. Dazu wurde das 1-Hexyl-3-phenyl-allylamin **2d** in TBME bei 0°C über Nacht deprotoniert und anschließend das Lösungsmittel abgesaugt und gegen $d_8\text{-THF}$ ausgetauscht. Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren waren jedoch identisch mit den Spektren von **Li-4-A** (Abbildung 13 und Abbildung 16), bei denen **2d** in THF deprotoniert wurden.

4.3.13 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Aufgrund der geringen thermodynamischen Acidität des H1-Protons, verursacht durch den positiven Induktionseffekt der langen Alkylkette, und der geringen kinetischen Acidität, verursacht durch die sterische Abschirmung des H1-Protons, werden hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten für die Deprotonierung benötigt. Durch die geringe Acidität des H1-Protons kommt es außerdem zu einer Konkurrenzreaktion mit dem H3-Proton. Dessen Abspaltung führt zur Phenylvinylolithium-Verbindung **Li-4-B**, die mit einem Elektrophil zum entsprechenden Allylamin **12** abgefangen werden kann. Dieses Nebenprodukt **12** und das nicht deprotonierte Edukt **2d** vermindern deutlich die Ausbeute an gewünschtem Keton **11**. Das Allylamin **12** entsteht vor allem bei der Deprotonierung von **2d** mit *t*-BuLi in TBME, das mit der Präferenz des Lithiumions für lokalisierte Anionen erklärt werden kann. Bei der Metallierung mit der *Lochmann-Schlosser*-Base *t*-BuLi/KOT in TBME oder mit reinem *t*-BuLi in THF wird die Bildung des Allylamins **12** weitgehend vermieden, wodurch die chemischen Ausbeuten besser werden.

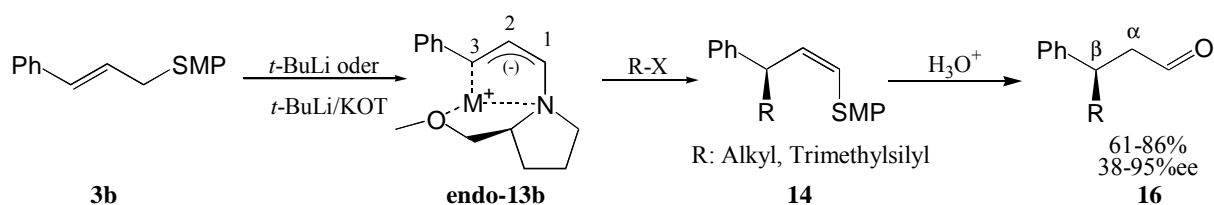
Die hohe Ladungsdichte im Allylanion wirkt sich jedoch positiv auf die Stereoselektivität der elektrophilen Substitution aus. Der Metall-Kohlenstoff-Kontakt wird enger und zwingt somit das Elektrophil zum inversen Angriff. Bei den Abfangreaktionen der Lithiumverbindung **Li-4d** in TBME werden sowohl bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ als auch bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sehr hohe Enantiomerenausbeuten an (*R*)-3-substituierten Ketonen **11** erzielt. Aus der Diskrepanz der unterschiedlich hohen Enantiomerenüberschüsse nach der Metallierung und Silylierung in TBME bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ohne zwischenzeitliches Aufwärmen und mit zwischenzeitlichem Aufwärmen ergibt sich, dass die Lithiumverbindung **4b** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konfigurationsstabil ist und sich erst bei Erwärmung auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ über mehrere Stunden das thermodynamische Gleichgewicht der beiden Epimere (*R,S*)-**Li-4d** und (*S,S*)-**Li-4d** einstellt.

In THF entstehen aus **Li-4d** die (*S*)-substituierten Ketone **11** in relativ hohen Enantiomerenüberschüssen. Auch die Kaliumverbindung **K-4d** liefert in TBME mit guter Induktion (*R*)-Ketone **11**. Die Empfindlichkeit der Stereoselektivität bezüglich verschiedener Elektrophile ist bei der Lithiumverbindung **Li-4d** deutlich größer als bei der Kaliumverbindung **K-4d**. Mit dem Elektrophil DMPSCl wird eine Bandbreite von 51 %ee (*S*) bis 95 %ee (*R*) erzielt. Die Übertragbarkeit der Reaktion ist an verschiedenen Elektrophilen bestätigt worden.

5 Chirale β -silylierte Aldehyde

5.1 Silylierung des Cinnamylamins **3b**

Bezüglich der Alkylierung und Hydroxyalkylierung ist die metallierte Cinnamylverbindung **13b** bereits von *Gerd Zimmermann*⁹² und *Lutger Santowski*⁹³ intensiv untersucht worden.^{30, 39}



Schema 33

Das metallierte Cinnamylamin **13b** ist das älteste von unserer Arbeitsgruppe untersuchte chirale Homoenolatäquivalent.³⁰ Der Phenylring in 3-Position stabilisiert die Metallverbindung **13b** und ermöglicht somit die saubere Metallierung der Ausgangsverbindung **3b**. Des weiteren übt der Phenylring einen günstigen Einfluss auf das Regioisomerenverhältnis der Abfangreaktion mit dem Elektrophil aus. Die elektrophile Substitution erfolgt mit hoher 3-Selektivität und guter Stereoselektivität zum 3-alkylierten Enamin **14**. Dieses lässt sich durch Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure in guten chemischen Ausbeuten zu den gewünschten chiralen β -alkylierten Aldehyden **16** hydrolysieren.

5.1.1 Struktur der Cinnamyllithium-Verbindung **13b**

Zur Interpretation der experimentellen Ergebnisse ist eine möglichst genaue Kenntnis der Struktur der Cinnamyl-Metall-Verbindung **13b** in Lösung erforderlich. Da keine Möglichkeit besteht, Strukturen in Lösung direkt abzubilden, werden zur Erstellung eines detaillierten Modells in Lösung eine Reihe experimenteller Ergebnisse zusammengesetzt und mit quantentheoretischen Rechnungen verglichen.

Als erste Frage gilt es zu beantworten, welche Stellung der Stickstoff und das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zum Allylsystem einnimmt. *Kornelia Zimmermann*⁷⁷ konnte anhand von UV-spektroskopischen Versuchen an der Cinnamyl-Kalium-Verbindung **K-13b** zeigen, dass das freie Elektronenpaar des Stickstoffs das π -System nicht verlängert und somit senkrecht zum π -System stehen muss. $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen von *Ludger Santowski*⁹³ an der Cinnamyl-Lithium-Verbindung **Li-13b** zeigen, dass die beiden Protonen H1 und H2 *cis* und H2 und H3 transoid zueinander stehen. Somit ergibt sich eine Sichelkonfiguration mit zwei möglichen Konformeren für das 1-Amino-Allylanion: *endo-in* und *endo-out*.

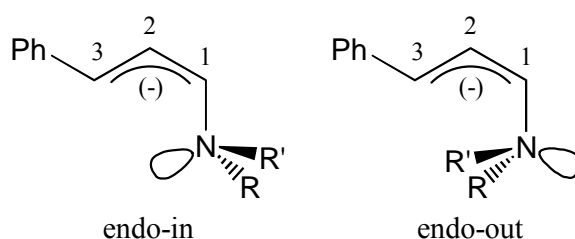


Abbildung 17 Zwei mögliche Konformere für 1-Aminoallylanionen.

Als zweite Frage gilt es zu beantworten, wo das Metall-Kation positioniert ist. Wieder konnte *Kornelia Zimmermann*⁷⁷ UV-spektroskopisch nachweisen, dass bei der Cinnamyl-Kalium-Verbindung **K-13b** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel und der Temperatur ein Gleichgewicht⁷³ zwischen einem Kontaktionenpaar⁷² (enger Metall-Kohlenstoff-Kontakt) und einem solvensgetrennten Ionenpaar⁷² (lockerer Metall-Kohlenstoff-Kontakt) besteht. Aus der hohen 3-Selektivität der elektrophilen Substitution, dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum⁹² von **Li-13b** und der Kristallstruktur⁴⁰ der analogen Verbindung **Li-4b** geht hervor, dass das Metallion in der Nähe des C3-Atoms anzusiedeln ist. Alle bisher gemachten Aussagen, die aus Experimenten abgeleitet wurden, konnten von *Ludger Santowski*⁹³ durch quantenchemische Rechnungen für **Li-13b** bestätigt und verfeinert werden. Der Bindung zwischen C1 und C2 kann eindeutig Doppelbindungscharakter (sp^2 -hybridisiert) und der zwischen C2 und C3 eindeutig Einfachbindungscharakter zugeschrieben werden. Die Ladung konzentriert sich auf das C3-Atom, das deutlich pyramidalisiert (sp^3 -hybridisiert) ist. Damit besitzt das Anion von **Li-13b** eine *endo-in*-Enamin-Struktur.

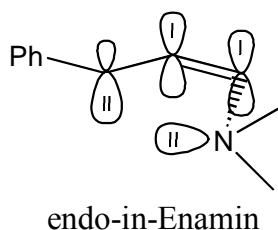


Abbildung 18 Struktur des Cinnamylanions **13b**.

Das Lithiumion wird intern durch das C3-Atom, den Stickstoff und den Sauerstoff und extern durch ein oder zwei Lösungsmittelmoleküle komplexiert. Unter Berücksichtigung der beiden Konfigurationen am C3 Atom ergeben sich aus den Rechnungen von *Ludger Santowski*⁹³ drei mögliche Strukturen von **Li-13b** in Lösung.

- (S,S)-endo-in-Li-13b**: Das Lithiumion befindet sich unterhalb der Allylebene, das C3-Atom ist *S*-konfiguriert und das freie Elektronenpaar vom Stickstoff ist *in*-ständig.
- (R,S)-endo-out-Li-13b**: Das Lithiumion befindet sich oberhalb der Allylebene, das C3-Atom ist *R*-konfiguriert und das freie Elektronenpaar vom Stickstoff ist *out*-ständig.
- (R,S)-endo-in-Li-13b**: Das Lithiumion befindet sich auf Höhe der Allylebene, das C3-Atom ist *R*-konfiguriert und das freie Elektronenpaar vom Stickstoff ist *in*-ständig.

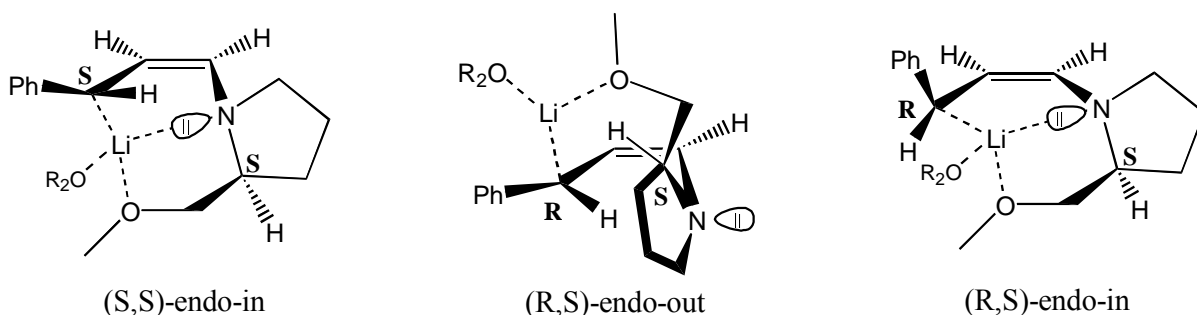


Abbildung 19 Ausgewählte Minima der Hyperfläche von **Li-13b**.

Alle drei Strukturen werden zusätzlich durch die Zugabe von zwei Lösungsmittelmolekülen extern stabilisiert. Dies führt zu einer Lockerung des Metall-Kohlenstoff-Kontakts und ebnet die Winkel am C3-Atom ein. Leider konnte *Ludger Santowski*⁹³ aus den ¹H-NMR-Spektren vom lithiierten Cinnamylamin **Li-13b** in d₈-THF bei 0 °C, -50 °C und -78 °C nicht die Existenz von mehreren Stereoisomeren in Lösung nachweisen.

Neue NMR-spektroskopische Untersuchungen (siehe Kapitel 5.1.2) zeigen eine eingeschränkte Rotation des Phenylrings und eine hohe Differenz der chemischen Verschiebung der beiden *ortho*-Kohlenstoff und *ortho*-Wasserstoffatome. Dies deutet auf eine zusätzliche Koordination des Lithiumions durch ein *ortho*-Kohlenstoffatom des Phenylrings hin.

5.1.2 NMR-spektroskopische Untersuchungen der Lithiumverbindung **Li-13b**

Da die Cinnamyl-Lithium-Verbindung **Li-13b** bisher nicht ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht wurde, soll dies nun geschehen. Dazu wird 1 mmol des Allylamins **3b** in d_8 -THF gelöst und tropfenweise mit 1.2 mmol *t*-BuLi bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Die Lösung wird 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit der Ölpumpe abgesaugt und wieder d_8 -THF zugesetzt. Unter Argon wird die dunkelrote Lösung in auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlte NMR-Röhrchen umgefüllt und bei unterschiedlichen Temperaturen vermessen. Direkt anschließend wird im NMR-Röhrchen Dimethylphenylchlorsilan zugesetzt und wieder vermessen. Es entsteht quantitativ das *cis*-Enamin **Z-14b** und nach Schütteln über D_2O entsteht quantitativ das *trans*-Enamin **E-14b**.

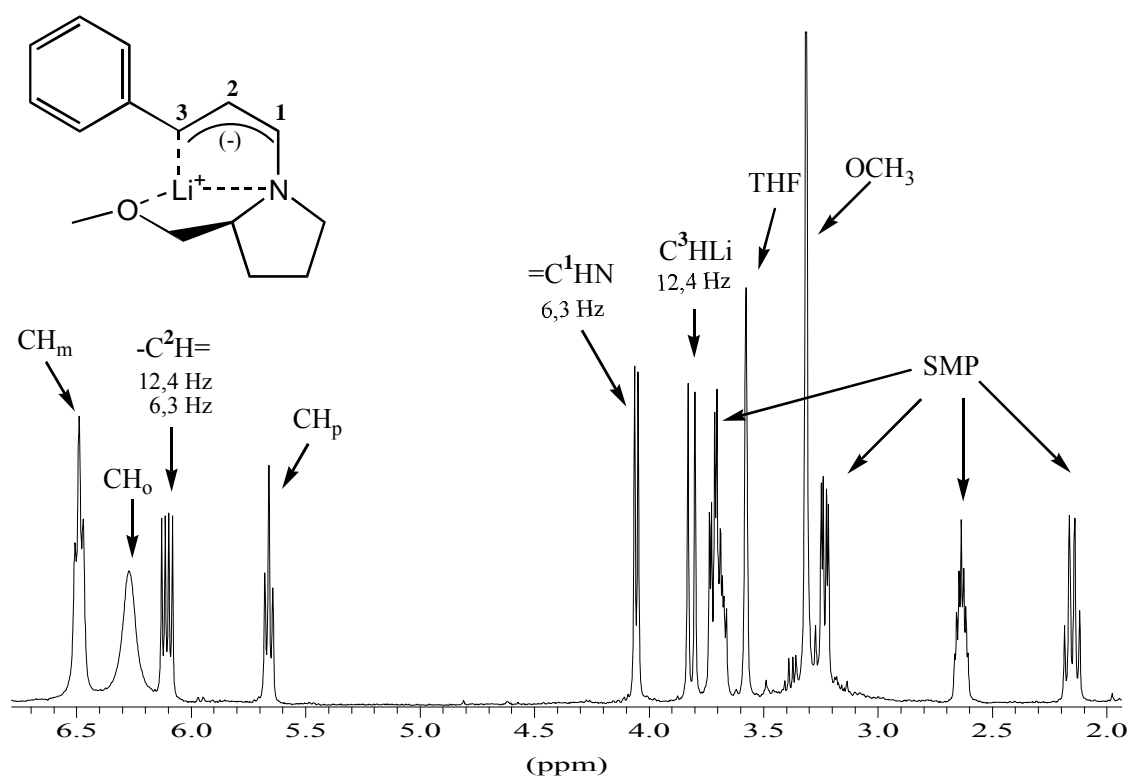


Abbildung 20 ^1H -NMR-Spektrum von **Li-13b** in d_8 -THF bei $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Sowohl die ^{13}C - als auch die ^1H -NMR-Spektren der Metallverbindung **Li-13b** in deuteriertem THF sind sehr sauber und liefern scharfe Signale, die eindeutig der Sichelkonfiguration^{74, 93} zugeordnet werden können.

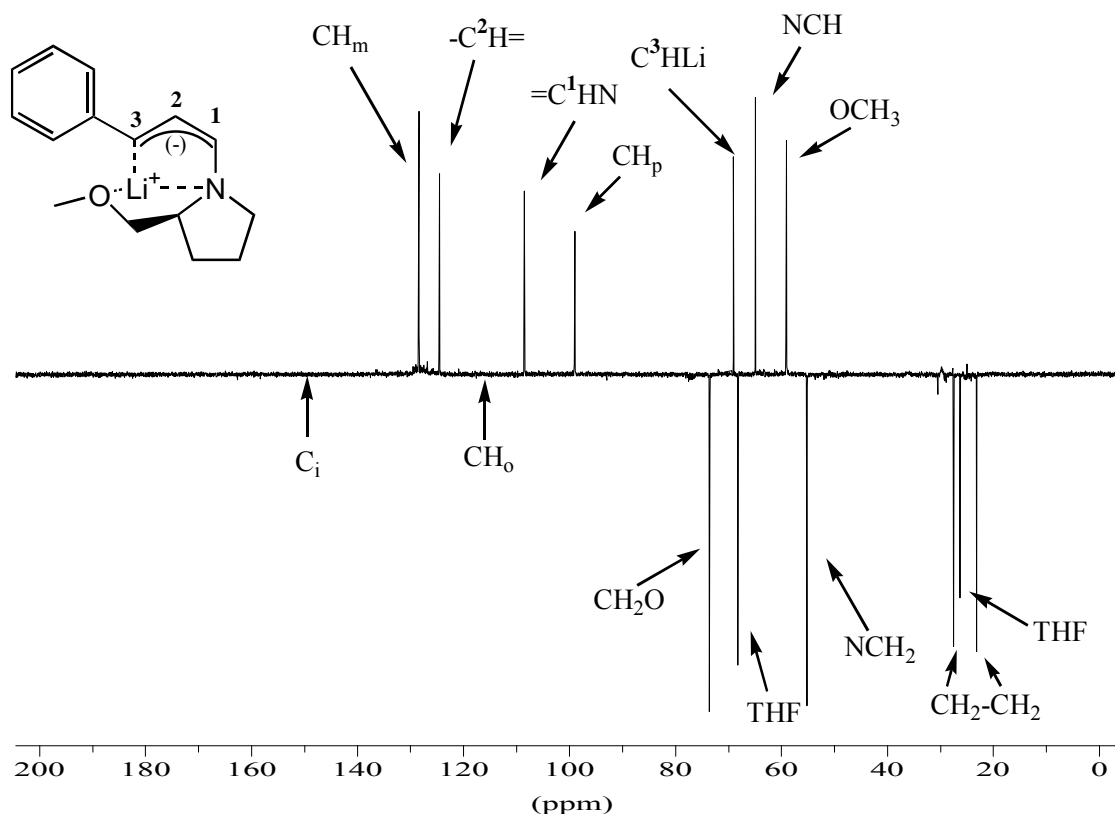


Abbildung 21 Dept-Spektrum von **Li-13b** in d_8 -THF bei 20 °C

Tabelle 28 Zusammenstellung der signifikanten ^{13}C -NMR-Signale von **Li-13b** in d_8 -THF bei verschiedenen Temperaturen.

Temp.	C1	C2	C3	C _i	C _o	C' _o	C _m	C' _m	C _p
20°C	108.5	124.5	69.0	148.5	--	--		128.4	99.0
0°C	108.2	124.4	69.3	148.3	112.6	119.1		128.4	98.6
-20°C	108.0	124.3	69.5	148.1	112.4	119.0	128.3	128.6	98.3
-70°C	107.6	124.1	69.8	147.8	112.1	118.7	128.3	128.6	97.8

Deutlich ist aus den ^{13}C -NMR-Signalen aufgrund der alternierenden Ladungsverteilung eine alternierende Hochfeld- und Tieffeldverschiebung zu beobachten.⁸⁶ Die negative Ladung wird über das gesamte mesomere System delokalisiert. Bei Absenkung der Temperatur von 20 °C nach -70 °C ist bei dem C3-Signal ein leichter Tieffeldshift, für alle anderen dagegen ein leichter Hochfeldshift zu beobachten.

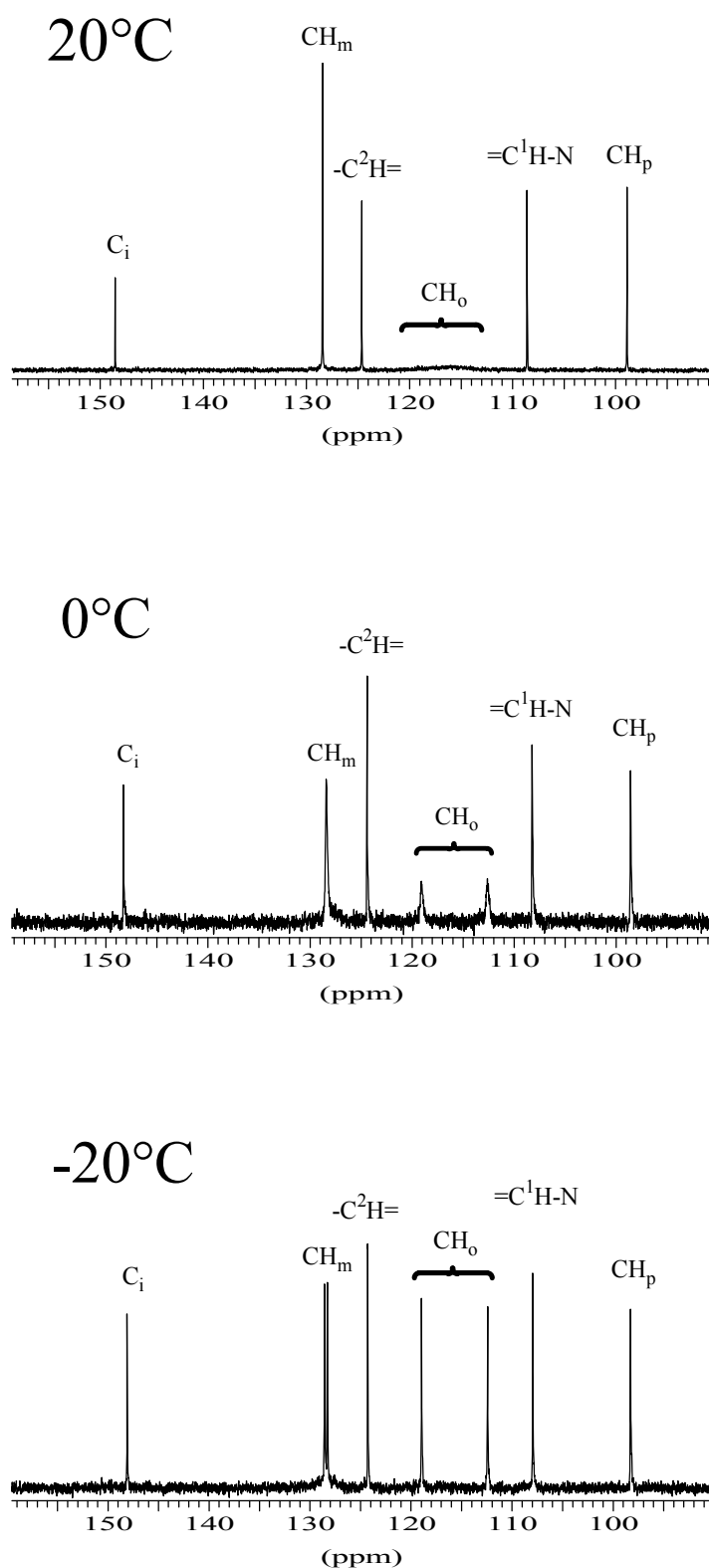


Abbildung 22 Ausschnitt aus ^{13}C -NMR-Spektren von **Li-13b** bei 20 °C, 0 °C und -20 °C.

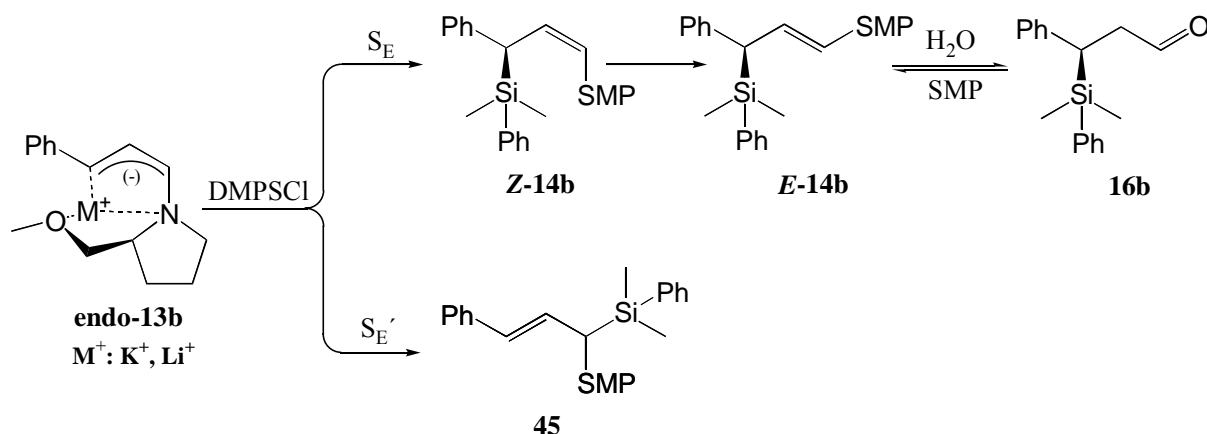
Die Signale der beiden *ortho*-CH-Gruppen sind bei Raumtemperatur sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum stark verbreitert. Bei Abkühlung auf 0 °C erscheinen zwei breite Signale und bei –20 °C zwei scharfe Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum. Beide *meta*-CH-Gruppen bilden bei 20 °C ein scharfes, bei 0 °C ein breites und bei –20 °C zwei scharfe Signale. Wie bereits im Kapitel 4.3.12 beschrieben entsteht durch die eingeschränkte Rotation des Phenylrings eine Koaleszenz der beiden magnetisch nicht äquivalenten *ortho*-CH- und der beiden *meta*-CH-Gruppen (dem Lithiumion zugewandte und abgewandte Seite). Die eingeschränkte Rotation⁸⁹ des Phenylrings deutet auf eine *ortho*-Kohlenstoff-Lithium-Bindung hin, wie sie auch bei der α -(Dimethylamino)benzylolithium-Verbindung **38** NMR-spektroskopisch beobachtet⁹⁰ und quantenchemisch berechnet⁹¹ wurde.

Eine Aufspaltung der diastereomeren Signale der beiden möglichen Konfigurationen (*S,S*)- und (*R,S*)-**Li-13b** ist nicht zu beobachten.

Nach Alkylierungsversuchen von *Christine Fröhlich*⁹⁵ sollte bei der Deprotonierung der *E*-Enaminverbindung 3-Phenyl-1-SMP-propen **33** das reine trans-Isomere *exo*-**Li-13b** entstehen. Die Isomerisierungsbarriere zwischen *exo*-**Li-13b** und *endo*-**Li-13b** sei so hoch, dass keine Isomerisierung zu beobachten ist.⁹⁵ Daher wurde durch Kondensation von Zimtaldehyd und SMP das *E*-Enamin **33** dargestellt, bei –78 °C in d_8 -THF mit *t*-BuLi versetzt und 10 h bei –10 °C gerührt. Anschließend wurden die flüchtigen Bestandteile an der Ölpumpe abgesaugt und die intensiv rot-violette Lösung bei Raumtemperatur vermessen. Dabei entstehen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren mit identischen chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten wie bei *endo*-**Li-13b**. Offensichtlich ist unter diesen Reaktionsbedingungen *exo*-**Li-13b** in das energetisch günstigere *endo*-**Li-13b** isomerisiert.

5.1.3 Bestimmung der Regio- und Stereoselektivität der Silylierung von 13b

Zur Bestimmung der Regio- und Stereoisomeren-Verhältnisse der elektrophilen Substitution sind die im Schema 34 aufgeführten Strukturen zu diskutieren.



Schema 34

Die Abfangreaktion des 3-metallierten Enamins **13b** mit dem Elektrophil Dimethylphenylchlorosilan führt entweder über einen 1-Angriff (Vinylogangriff = S_E' -Mechanismus) zum Allylamin **45** oder über einen 3-Angriff zum *cis*-Enamin **Z-14b**. Das Regioisomerenverhältnis von **14b** zu **45** lässt sich gaschromatographisch bestimmen. Da nur das Enamin **14b** hydrolysierbar ist, lassen sich die Regioisomere **14b** und **45** leicht voneinander trennen.

Das *cis*-Enamin **Z-14b** lässt sich durch kurzes Rühren über Wasser oder durch dreistündiges Rühren über Methanol oder langsam in polaren Lösungsmitteln in das stabilere *trans*-Enamin **E-14b** überführen. Sowohl das *cis*-Enamin **Z-14b** als auch das *trans*-Enamin **E-14b** zeigen sowohl im ^{13}C -NMR-Spektrum am C2-Kohlenstoff als auch im 1H -NMR-Spektrum am H1-Proton eine deutliche Aufspaltung, die zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses herangezogen werden kann (siehe Tabelle 29). Da jedoch sehr leicht ein Teil des *cis*-Enamins **Z-14b** in das *trans*-Enamin **E-14b** isomerisiert, werden die Induktionsbestimmungen am *trans*-Enamin **E-14b** durchgeführt.

Tabelle 29 Signifikante ^{13}C -NMR und ^1H -NMR-Verschiebungen des (*R,S*)-Enamins **14b** und des (*S,S*)-Enamins **14b**.

Lösungsmittel	Dobi	$\delta(\text{N-CH}=\underline{\text{C}}\text{H})$ [ppm]		$\delta(\text{N-CH}=\underline{\text{H}}=)$ [ppm]	
		(<i>R,S</i>)- 14b	(<i>S,S</i>)- 14b	(<i>R,S</i>)- 14b	(<i>S,S</i>)- 14b
C_6D_6	<i>E</i> -	96.4	96.7	6.22 {13.8 Hz}	6.23 {13.8 Hz}
	<i>Z</i> -	101.5	102.0	5.90 { 9.5 Hz}	5.95 { 8.9 Hz}
$\text{d}_8\text{-THF}$	<i>E</i> -	96.3	96.5	6.19 {13.2 Hz}	6.15 {13.6 Hz}
	<i>Z</i> -	101.5	102.1	5.85 { 9.2 Hz}	5.88 { 8.9 Hz}
CDCl_3	<i>E</i> -	96.4	96.7	6.17 {13.8 Hz}	6.11 {13.3 Hz}
	<i>Z</i> -	101.5	a)	a)	a)

a) nicht gemessen

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Aldehyds **16b** aus dem *trans*-Enamin *E*-**14b** stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Entweder wird durch kurzes Rühren des Rohprodukts über Wasser das *cis*-Enamin *Z*-**14b** vollständig in das *trans*-Enamin *E*-**14b** überführt oder aber der isolierte und gereinigte Aldehyd **16b** wird durch Kondensation mit SMP in Benzol wieder zum reinen *trans*-Enamin *trans*-**14b** überführt.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration kann der Drehwert des trimethylsilyl-substituierten Aldehyds von *Ludger Santowski*⁹³ oder des 1,3-Diols nach der oxidativen Desilylierung herangezogen werden.

Tabelle 30 Vergleich der gemessenen Drehwerte mit Literaturwerten.

(<i>R</i>)-3-Phenyl-3-(dimethylphenylsilyl)-propanal 16b	$[\alpha]_{\text{D}} = +35.9^\circ$ (c=1.7 in Benzol; 93 %ee)
(<i>R</i>)-3-Phenyl-3-(trimethylsilyl)-propanal 34a	$[\alpha]_{\text{D}} = +14.1^\circ$ (c=0.71 in Benzol; 88 %ee) ⁹³
(<i>R</i>)-3-Phenyl-1,3-propandiol 22b	gef.: $[\alpha]_{\text{D}} = +62.1^\circ$ (c=1.3 in CHCl_3 ; 95 %ee)
	Lit.: $[\alpha]_{\text{D}} = +63.0^\circ$ (c=1.0 in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ⁹⁴

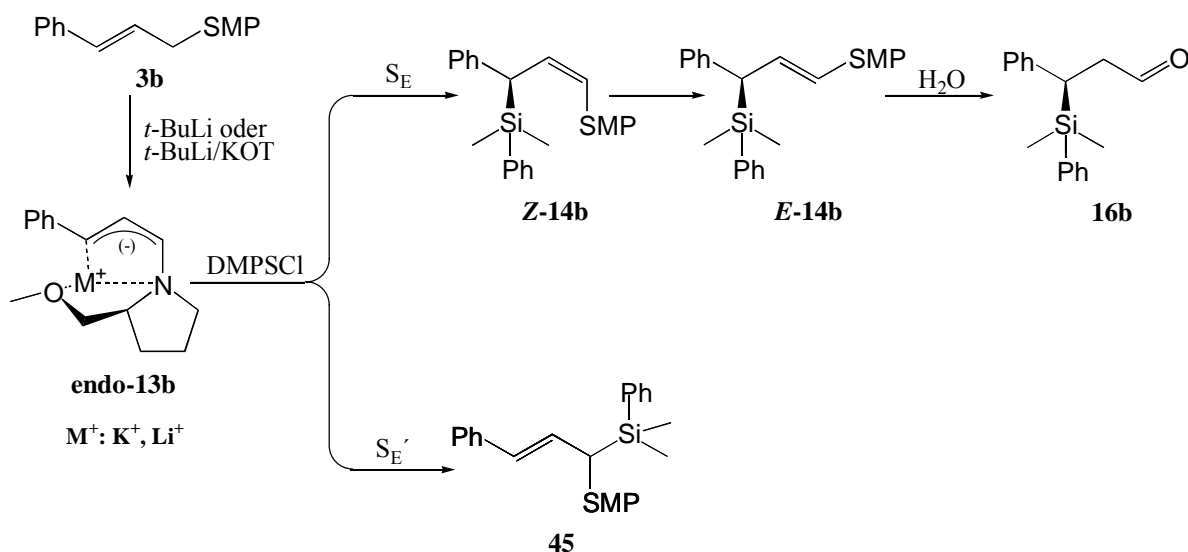
5.1.4 Optimierung der Silylierung des metallierten Cinnamylamins **13b**

*Gerd Zimmermann*⁹² und *Ludger Santowski*⁹³ gingen bei ihren Untersuchungen am metallierten Cinnamylamin **13b** davon aus, dass sich die Lithiumverbindung **Li-13b** in polaren Lösungsmitteln wie THF oder TBME nicht direkt darstellen lässt.^{30, 39} Die von den Autoren beschriebene Additionsreaktion (Carbolithiierung durch *t*-BuLi an der Doppelbindung) kann jedoch bei der Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weder in THF noch in TBME beobachtet werden. Sie gingen davon aus, dass sich die Lithiumverbindung **Li-13b** nur in Petrolether darstellen lässt und nur nach Absaugen des metallierten Cinnamylamins **Li-13b** über eine Glasfritte ein Lösungsmittelwechsel möglich ist. Dieser Reaktionsweg ist aufwendig und führt zu geringen Ausbeuten. Dies führte dazu, dass zwar die besseren Eigenschaften bzgl. der Stereochemie der Lithiumverbindung **Li-13b** erkannt, jedoch nicht weiter verfolgt wurden.

Die Deprotonierung des Cinnamylamins **3b** in TBME geht gut, wenn bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *t*-BuLi deprotoniert, anschließend auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt und dann zur Reaktion mit dem Elektrophil wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt wird. In THF gelingt die Reaktion auch direkt nach 2 h Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Erst durch diese deutliche Vereinfachung der Reaktionsführung lässt sich das Potenzial der Lithiumverbindung **Li-13b** voll nutzen.

Im Folgenden soll die Reaktion von 3-metalliertem Cinnamylamin **13b** mit Dimethylphenylchlorsilan bezüglich der Induktion optimiert werden.



Schema 35

Tabelle 31 Silylierung von **13b** mit Dimethylphenylchlorsilan unter Variation der Reaktionsbedingungen.

Nr.	LM	Ion	Temp. (Zeit) ^{a)}	14b / 45 ^{b)}	%de ^{c)} E-14b	Abs. Konfig. ^{d)}
1	TBME	K^+	-78 °C (1.5h)	100 / 0	83	(R)
2			0 °C (0.5h)			
3		Li^+	-78 °C (1h)	96 / 4	78	(R)
4			0 °C (1h)			
5	THF	K^+	-78 °C (4.5h)	98 / 2	22	(R)
6			0 °C (0.5h)			
7		Li^+	-78 °C (3h)	100 / 0	20	(S)
8			-78 °C (1h)			
9			0 °C (1h)			
10	THF/HMPT	Li^+	-78 °C (2h)	100 / 0	50	(S)

a) Temperaturverlauf zwischen Metallierung und Silylierung b) Bestimmt aus GC des Rohprodukts

c) Bestimmt aus ^{13}C -NMR von **E-14b** nach Rühren über Wasser (+ entspricht (R,S)- und – entspricht (S,S)-Diastereomer)

d) Absolute Konfiguration am C3-Kohlenstoffatom

Aus der Versuchsreihe von Tabelle 31 geht hervor, dass bei der Abfangreaktion von **Li-13b** mit Dimethylphenylchlorsilan eine starke Abhängigkeit der Stereoselektivität von der Polarität des Lösungsmittels besteht.

In den Versuchen 1 und 2 wird das Allylamin **3b** mit der *Lochmann-Schlosser*-Base *t*-BuLi/KOT in TBME bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ metalliert und anschließend bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Dimethylphenylchlorsilan silyliert. Zur Beendigung der Silylierung wird die Lösung über Nacht bei der angegebenen Temperatur gerührt. Unabhängig von der Temperatur entsteht bei vollständiger Regiokontrolle das Enamin **14b** mit einem Diastereomerenüberschuss von 83 bzw 78 %de in der (*R*)-Konfiguration am C3-Atom. Bei der Metallierung mit reinem *t*-BuLi in TBME (Versuche 3 und 4) entsteht das Enamin **14b** bei der Silylierung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 78 %de und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 95 %de in der (*R*)-Konfiguration. Neben dem 3-silylierten Enamin **14b**, dem Produkt des 3-Angriffs, ist bei der Silylierung von **Li-13b** in TBME auch das 1-silylierte Allylamin **45**, dem Produkt des 1-Angriffs, mit einem Anteil von 4 bzw. 14 % zu beobachten.

Die Abfangreaktionen des metallierten Cinnamylamins **13b** in THF führen regioselektiv zum 3-silylierten Enamin **14b**. Bei der Metallierung des Allylamins **3b** mit der *Lochmann-Schlosser*-Base KOT/*t*-BuLi in THF entsteht bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem geringen Diastereomerenüberschuss das (*R,S*)-Enamin **14b**, während bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einem geringen Diastereomerenüberschuss das (*S,S*)-Enamin **14b** entsteht.

Bei der Deprotonierung des Cinnamylamins **3b** mit *t*-BuLi in THF entsteht das (*S,S*)-Enamin bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 19 %de, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 61 %de und bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 64 %de. Die Zugabe eines Äquivalents des Komplexbildners Hexamethylphosphorsäuretriamid im THF bringt keine Verbesserung der Induktion bezüglich des (*S,S*)-Isomers.

5.1.5 Diskussion der Ergebnisse

Die Regioselektivität der Reaktion

In 3-Position phenylstabilisierte metallierte Enamine reagieren laut Literatur^{39, 42} mit Elektrophilen regioselektiv in 3-Position. Der in den Versuchen 3 und 4 beobachtete 1-Angriff an **Li-13b** in TBME ist bisher für phenylstabilisierte 1-Allylmetallanionen noch nicht beschrieben worden. *Jürgen Eichler*⁷⁴ machte bei seinen Untersuchungen über das 1/3-Verhältnis die Polarität der Bindung von C3 zum Metall verantwortlich.²⁹ Je polarer diese Bindung, d.h. je kleiner der kovalente Bindungsanteil ist, desto stärker kommt der Direktangriff zum Tragen. Das stark polare Lösungsmittel THF verringert den Metall-Kohlenstoff-Kontakt durch eine verstärkte externe Solvatisierung und bewirkt somit den Direktangriff zum 3-silylierten Enamin **14b**. Ebenso bewirkt das im Vergleich zum Lithiumion größere und elektropositivere Kaliumion eine Polarisierung der Metall-Kohlenstoff-Bindung. Umgekehrt erhöht sich der Vinylogangriff bei einer kovalenteren C3-Metallbindung. Das weniger polare Lösungsmittel TBME sowie das weniger elektropositive Lithiumion fördern somit den Vinylogangriff (S_E' -Mechanismus) zum Allylamin **45**. Die Zunahme des Vinylogangriffs bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ lässt sich durch ein Zusammenrücken der [3.3.0]-Bicyclooctanstruktur und einer damit einhergehenden Festigung des Metall-Kohlenstoff-Kontakts erklären.

Auch *Christine Fröhlich*⁹⁵ beobachtete bei der Abfangreaktion des metallierten Crotyl-Enamins **13d** (siehe Kapitel 5.2.9) mit Trimethylsilylchlorid einen hohen Anteil an 1-Angriff (S_E' -Mechanismus) bei der Reaktion der Lithiumverbindung **Li-13d** (besonders hoch in TBME bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$) und einen sehr geringen Anteil an 1-Angriff bei der Abfangreaktion der Kaliumverbindung **K-13d**, unabhängig vom Lösungsmittel. Auch die Abnahme des Vinylogangriffs bei **Li-13b** bei höherer Temperatur ist im Einklang mit den Beobachtungen von *Christine Fröhlich* bei **Li-13d**. Interessanterweise erwies sich die Regioselektivität sogar von der Art des Elektrophils abhängig. So war der Anteil des Vinylogangriffs bei der Silylierung erheblich höher als bei der Alkylierung. Dies könnte erklären, warum bei dem Cinnamylsystem **13b** bisher kein 1-Angriff beobachtet wurde.

5.1.6 Stereoselektivität der Silylierung von **13b**

Um die erzielten Induktionen der elektrophilen Substitution bei der Silylierung des metallierten Cinnamylamins **13b** richtig einzuordnen, werden sie den Induktionen der Methylierung, durchgeführt von *Ludger Santowski*^{39, 93}, gegenübergestellt.

Tabelle 32 Vergleich der Elektrophile DMPSCl und Methyliodid.

Nr	LM	Ion	Temp.	Induktion [%ee] DMPSCl	Induktion [%ee] ³⁹ Methyliodid
1	TBME	K ⁺	0 °C/20 °C	83 (<i>R</i>)	73 (<i>R</i>)
2			-78 °C	78 (<i>R</i>)	80 (<i>R</i>)
3		Li ⁺	0 °C	78 (<i>R</i>)	---
4			-78 °C	95 (<i>R</i>)	95 (<i>R</i>)
5	THF	K ⁺	0 °C	22 (<i>R</i>)	---
6			-78 °C	20 (<i>S</i>)	37 (<i>R</i>)
7		Li ⁺	0 °C	19 (<i>S</i>)	---
8			-78 °C	61 (<i>S</i>)	26 (<i>R</i>)
9			-100 °C	64 (<i>S</i>)	
10	THF/HMPT	Li ⁺	-78 °C	50 (<i>S</i>)	18 (<i>S</i>)

Die gefundenen Enantiomerenausbeuten für den 3-silylierten Aldehyd **16b** im Lösungsmittel TBME stimmen mit denen von *Ludger Santowski*^{39, 93} für das Elektrophil Methyliodid gefundenen sehr gut überein. Es entsteht der (*R*)- β -Silylaldehyd **16b** mit einem hohen bis sehr hohen Enantiomerenüberschuss. Dabei ist bei der Kaliumverbindung **K-13b** nur eine geringe Temperaturabhängigkeit und bei der Lithiumverbindung **Li-13b** eine etwas größere Temperaturabhängigkeit zu beobachten.⁷³ Die sehr hohe Induktion in Kombination mit dem beobachteten 1-Angriff in TBME bei -78 °C (Versuch 4) weist darauf hin, dass der Metall-Kohlenstoff-Kontakt sehr eng und somit die [3.3.0]-Bicyclooctan-Struktur sehr fest ist. In Lösung liegt das reine (*S,S*)-Diastereomer von **Li-13b** vor, und die elektrophile Substitution erfolgt stereospezifisch unter Inversion zum (*R,S*)-Diastereomer **14b**.

Bei der Methylierung von **Li-13b** und **K-13b** in THF bei -78 °C verringert sich der Enantiomerenüberschuss des (*R*)-methylierten Aldehyds **16** deutlich. Bei der Silylierung entsteht dagegen sogar das (*S*)-Enantiomer. Offensichtlich wird durch die bessere externe Solvatisierung des Kations durch THF der Metall-Kohlenstoff-Kontakt geschwächt und die Bildung des (*R,S*)-Diastereomers **Li-13b** begünstigt, so dass sich das Gleichgewicht zugunsten des

(*R,S*)-Diastereomers **Li-13b** verschiebt. Die Stereoselektivität der elektrophilen Substitution ist dabei offensichtlich von der Art des Elektrophils abhängig. Dimethylphenylchlorsilan bevorzugt unter diesen Bedingungen das (*R,S*)-Diastereomer und reagiert unter Inversion am C3-Atom zum (*S,S*)-3-silylierten Enamin **14b**.

Bei der Methylierung wird erst bei Zugabe von HMPT zu THF das (*S*)-Enantiomer des β -methylierten Aldehyds **16** erreicht, bei der Silylierung wird dagegen keine weitere Steigerung der Stereoselektivität zugunsten des (*S*)-Enantiomers von **16b** erzielt.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich durch die vereinfachte Analyse direkt am *trans*-SMP-Enamin **E-14b** und dem leichteren Zugang zur Lithiumverbindung **Li-13b** direkt im gewünschten Lösungsmittel das Potenzial der Reaktion deutlich verbessert hat. Sowohl im polaren, gut komplexierenden Lösungsmittel THF als auch im unpolaren, schlechter komplexierenden TBME ist die Induktion der Lithiumverbindung **Li-13b** deutlich höher als die der Kaliumverbindung **K-13b**, und das sowohl für die (*S*)- als auch für die (*R*)-Konfiguration am C3-Atom des Aldehyds **16b**. Die Stereoselektivität der elektrophilen Substitution reagiert sehr sensibel auf eine Änderung des Metall-Kohlenstoff-Kontakts, verursacht durch externe Komplexierung des Kations durch Lösungsmittelmoleküle. Allein durch Austauschen des Lösungsmittels ist der silylierte Aldehyd **16b** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in TBME mit 95 %ee (*R*)- und in THF mit 61 %ee (*S*)-Konfiguration darstellbar. Aus dem Vergleich zwischen Silylierung und Methylierung von **13b** in THF ist eine sehr starke Abhängigkeit der Stereokontrolle durch das Elektrophil zu beobachten. Desweiteren konnte erstmals bei einer phenylstabilisierten 1-Aminoallylmetall-Verbindung der 1-Angriff beobachtet werden. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen an **Li-13b** in THF konnten weder die Existenz eines zweiten Diastereomers noch die *exo*-Form von **Li-13b** in Lösung zeigen.

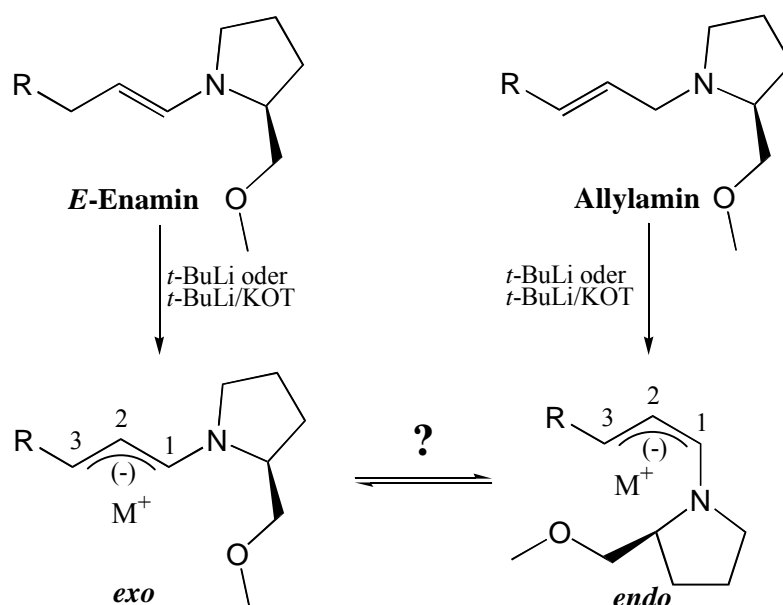
Tabelle 33 Ausbeuten des Aldehyds **16b**.

Kation	LM	Temp.-Verlauf	14b / 45^{a)}	Indukt. 16b^{b)}	Ausbeute 16b
Li ⁺	TBME	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	86 / 14	95 %ee (<i>R</i>)	62 %
K ⁺	TBME	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	100 / 0	78 %ee (<i>R</i>)	90 %
Li ⁺	THF	$-100\text{ }^{\circ}\text{C}$	100 / 0	-64 %ee (<i>S</i>)	73 %

a) bestimmt aus GC b) bestimmt aus **E-14b** nach Kondensation von Aldehyd **16b** mit SMP.

5.2 Silylierung und Alkylierung des Allylamins 3a

5.2.1 Zur Konfiguration der 1-Aminoallylmetall-Verbindungen



Schema 36

In den Kapiteln 4.1.1 und 5.1.1 sind nur die *endo*-Konformationen der 1-Aminoallylmetall-Verbindungen diskutiert worden. Dies liegt daran, dass NMR-spektroskopische Untersuchungen eindeutig die *endo*-Konformation für die Metallverbindungen und die *Z*-Konfiguration für die Abfangprodukte zeigen.^{74, 93} Außerdem zeigen quantentheoretische Rechnungen, dass bei allen bisher untersuchten Verbindungen die *endo*-Konformation das globale Minimum auf der Energiehyperfläche darstellen.^{65, 78, 93, 95} Die Stabilisierung der *endo*-Konformation beruht auf einer $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung⁷⁶ und ist in der Literatur als „*cis*-Effekt“⁷⁵ bekannt.⁷⁶ Dennoch ist ein Gleichgewicht zwischen einer *endo*- und einer *exo*-Konformation zu diskutieren.⁹⁵

Für das Cinnamylsystem ($R = \text{Phenyl}$) ist bekannt, dass aus dem Allylamin **3b** die reine *endo*-Konformation der 1-Aminoallylmetall-Verbindung **Z-13b** entsteht und aus dem *E*-Enamin die reine *exo*-Konformation **E-13b**.⁹⁵ Eine Isomerisierung von *exo* zur thermodynamisch günstigeren *endo*-Konformation ist aus kinetischen Gründen erschwert.

Wird am Cinnamylsystem ($R = \text{Ph}$) die Amin-Komponente SMP gegen N-Methylanilin (NMA) ausgetauscht, so findet eine langsame Isomerisierung vom *exo* zum *endo* statt. Jürgen Eichler⁷⁴ konnte diese Isomerisierung NMR-spektroskopisch an der 3-Phenyl-1-NMA-Allyl-Kaliumverbindung **K-42a** in THF bei 50 °C untersuchen und kinetisch auswerten. Die Halb-

wertszeit beträgt 13.2 h, woraus sich eine freie Aktivierungsenthalpie der Rotationsbarriere von $\Delta G^\ddagger = 26.09$ kcal/mol bestimmen lässt. Durch Spuren von Sauerstoff in der Reaktionslösung wird die Rotationsbarriere deutlich abgesenkt und damit die Isomerisierung deutlich beschleunigt. Durch den Phenylring am Stickstoff wird also die Rotationsbarriere soweit abgesenkt, dass eine Gleichgewichtseinstellung möglich ist.

*Christine Fröhlich*⁹⁵ beobachtete dagegen anhand der Abfangprodukte der rein aliphatischen 1-SMP-Crotylamin-Metallverbindung **13d** (*R*-Methyl) ein schnelles Gleichgewicht zwischen der *exo*- und der *endo*-Konformation. Die Lage des Gleichgewichts wird stark von den Reaktionsbedingungen beeinflusst. Ein enger Metall-Kohlenstoff-Kontakt begünstigt die *endo*-Konformation. Eine Schwächung des Metall-Kohlenstoff-Kontakts durch einen Wechsel vom Lithium zum Kalium oder durch ein polareres Lösungsmittel bewirkt einen höheren *exo*-Anteil. Quantentheoretische Untersuchungen von *Christine Fröhlich*⁹⁵ zeigen, dass die elektronenschiebenden bzw. -ziehenden Eigenschaften des Substituenten am Allylsystem einen Einfluss auf das *endo/exo*-Gleichgewicht besitzen, dass durch Solvatisierung die Energiedifferenz zwischen *endo* und *exo* verringert wird, dass sowohl in der *endo*- als auch in der *exo*-Konformation eine Chelatisierung des Metalls durch den Methoxy-Sauerstoff besteht und dass der Übergangszustand der Rotation vermutlich über eine durch den Methoxysauerstoff stabilisierte 1-lithiierte Allylaminstruktur verläuft.

Bei der Abfangreaktion (elektrophile Substitution) der 1-Aminoallylmetall-Verbindung mit einem Elektrophil ist zu berücksichtigen, dass der Übergangszustand der Substitution eventuell höher liegen kann (durchgezogene Linie in Abbildung 23) als der Übergangszustand der *endo/exo*-Isomerisierung. Ein direkter Rückschluss vom *E/Z*-Verhältnis der substituierten Enamine auf das *endo/exo*-Verhältnis der 1-Aminoallylmetall-Verbindung ist daher nicht möglich.

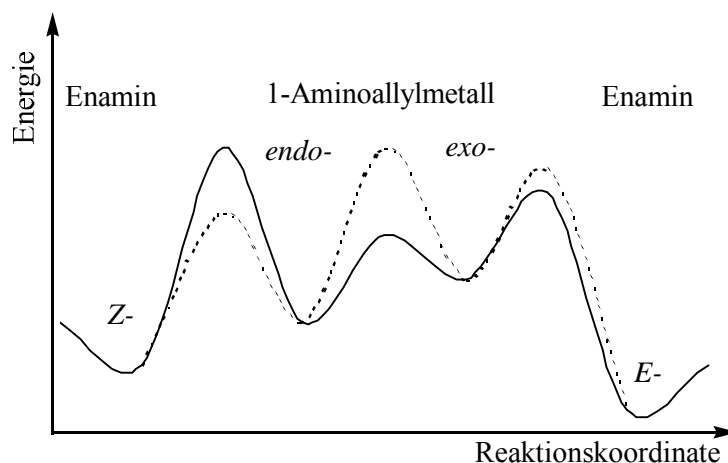


Abbildung 23 Schematische Reaktionskoordinate der elektrophilen Substitution unter Berücksichtigung eines *endo/exo*-Gleichgewichts

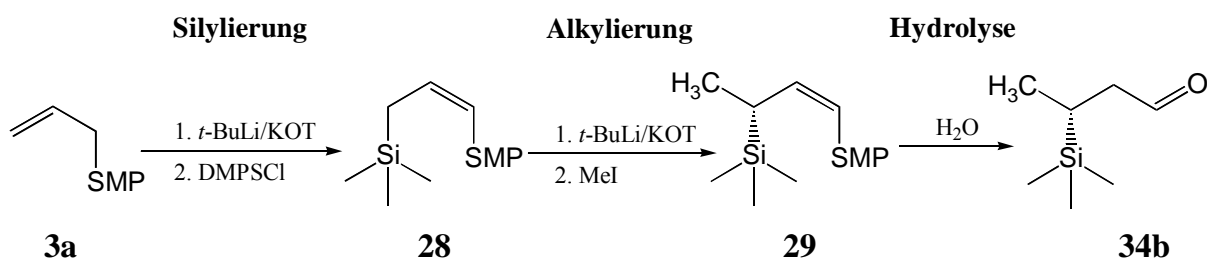
Die *E*- und *Z*-Enamine lassen sich NMR-spektroskopisch sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum unterscheiden. Wie zu erwarten, unterscheidet sich die Stereoselektivität von der *endo*- und *exo*-Verbindung bezüglich der elektrophilen Substitution. So entsteht aus der *exo*-Kaliumverbindung ***exo*-K-13d** mit relativ hoher Selektivität die entgegengesetzte Konfiguration am C3-Atom wie aus der *endo*-Kaliumverbindung ***endo*-K-13d**.⁹⁵

Um das *E/Z*-Verhältnis des Enamins NMR-spektroskopisch zu bestimmen wird das Rohprodukt „nichtwässrig“ aufgearbeitet. Dabei wird, um zu verhindern, dass überschüssiges Chlorsilan eine Isomerisierung der Doppelbindung katalysiert, die Lösung schon bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ an der Ölpumpe abgesaugt. Zum Abtrennen der Metallsalze wird der Rückstand in trockenem Pentan aufgenommen, heftig gerührt und anschließend stehen gelassen, damit sich der Niederschlag absetzen kann. Die Lösung wird mit einer Spritze abgetrennt und an der Ölpumpe das Lösungsmittel abgezogen. Da deuteriertes Chloroform eine Isomerisierung der Doppelbindung katalysieren könnte, wird der Rückstand in trockenem deuteriertem Benzol aufgenommen und NMR-spektroskopisch untersucht.

Sowohl das *Z*-Enamin als auch das *E*-Enamin zeigen am C2-Kohlenstoff sowohl im ^{13}C - als auch im ^1H -NMR-Spektrum eine deutliche Aufspaltung, die zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses herangezogen werden kann.

5.2.2 Vorarbeiten zur Silylierung und Alkylierung des Allylamins **3a**

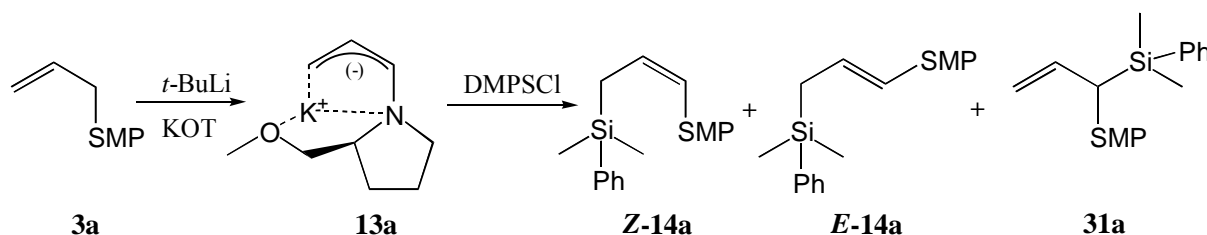
Bereits *Gerd Zimmermann*⁹² untersuchte die Reaktionssequenz bestehend aus Metallierung und Silylierung mit Trimethylchlorsilan des Allylamins **3a** zum silylierten Enamin **28**, mit anschließender zweiter Metallierung und Alkylierung mit Methyljodid zum Enamin **29**.



Schema 37

Dem ursprünglich erhofften hohen Potenzial der Reaktion stand eine schlechte Ausbeute (52 % GC-Ausbeute) an Enamin **29** und eine mäßig gute Induktion (55 %ee) gegenüber. Die schlechte Ausbeute resultierte aus einer geringen Regioselektivität, gepaart mit einer unvollständigen Umsetzung. Außerdem ließ sich das Enamin **29** sehr schlecht hydrolysieren.

5.2.3 Metallierung und Silylierung des Allyl-SMP's **3a**



Schema 38

Tabelle 34 Elektrophile Substitution an **K-13a**.

Nr.	LM	Temp. (Zeit)	Elektrophil	14a/ 31a ^{a)}	Z-/ E-14a ^{b)}
1	TBME	-78 °C (15 min)	DMPSCl	100 / 0	100 / 0
2	THF	-78 °C (15 min)	DMPSCl	100 / 0	83 / 17
3	TBME	-78 °C (15 min)	MeI	--- ^{c)}	78 / 22

a) Bestimmt aus GC; b) Bestimmt aus ^{13}C -NMR-Spektrum; c) nicht bestimmt.

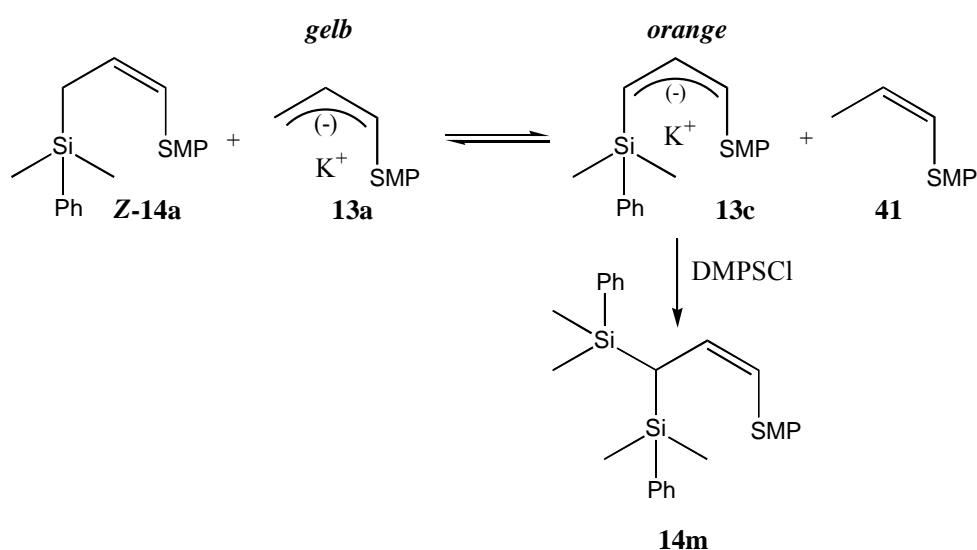
Reines *t*-BuLi ohne KOT ist leider nicht in der Lage das Allyl-SMP **3b** zu deprotonieren.⁷⁷ Wird jedoch das Allylamin **3a** in TBME mit der *Lochmann-Schlosser*-Base *t*-BuLi/KOT bei -78 °C deprotoniert, kann bereits nach 15 min silyliert werden. Es entsteht, wie in Versuch 1 gezeigt, quantitativ das β -silylierte *cis*-Enamin **Z-14a**. Wird die Reaktion dagegen, wie in Versuch 2, in THF durchgeführt, entsteht das β -silylierte Enamin **14a** in einem *cis/trans*-Verhältnis von 83 zu 17. Der ebenfalls mögliche 1-Angriff von DMPSCl zum 1-silylierten Allylamin **31a** konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Abfangreaktion der Kaliumverbindung **K-13a**, erzeugt mit *t*-BuLi/KOT in TBME bei -78 °C, mit Methyljodid als Elektrophil, führt ebenfalls über den 3-Angriff zum Enamin **3c** mit einem *cis/trans*-Verhältnis von 78 zu 22.

Quantentheoretische Berechnungen von *Christine Fröhlich*⁹⁵ für das lithiierte Allyl-SMP **Li-13a** zeigen ganz klar, dass das *endo/exo* Gleichgewicht von **Li-13a** eindeutig auf der *endo*-Seite liegt. Auch die NMR-spektroskopische Untersuchung (siehe Kapitel 5.2.5) von **K-13a** zeigt nur die *endo*-Konfiguration. Dennoch zeigt die elektrophile Substitution an der Kaliumverbindung **K-13a** eine Abhängigkeit von der Art des Elektrophils und des Lösungsmittels bezüglich dem *endo*- und *exo*-Konformer. Wenn die Rotationsbarriere zwischen *endo* und *exo*

kleiner ist als die Aktivierungsenergie der elektrophilen Substitution, dann ist der Reaktionspfad nicht von der Lage des *endo/exo*-Gleichgewichtes in Lösung bestimmt. Ähnliche Beobachtungen zum *E/Z*-Verhältnis in Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität, der Temperatur und dem Elektrophil sind bereits von *Christine Fröhlich*⁹⁵ und *Uwe Beyer*⁹⁶ an den ähnlichen Metallverbindungen **Li-13d** und **Li-36** gemacht worden.

5.2.4 Gefahr der Doppelsilylierung der 1-Aminoallylkalium-Verbindung **K-13a**

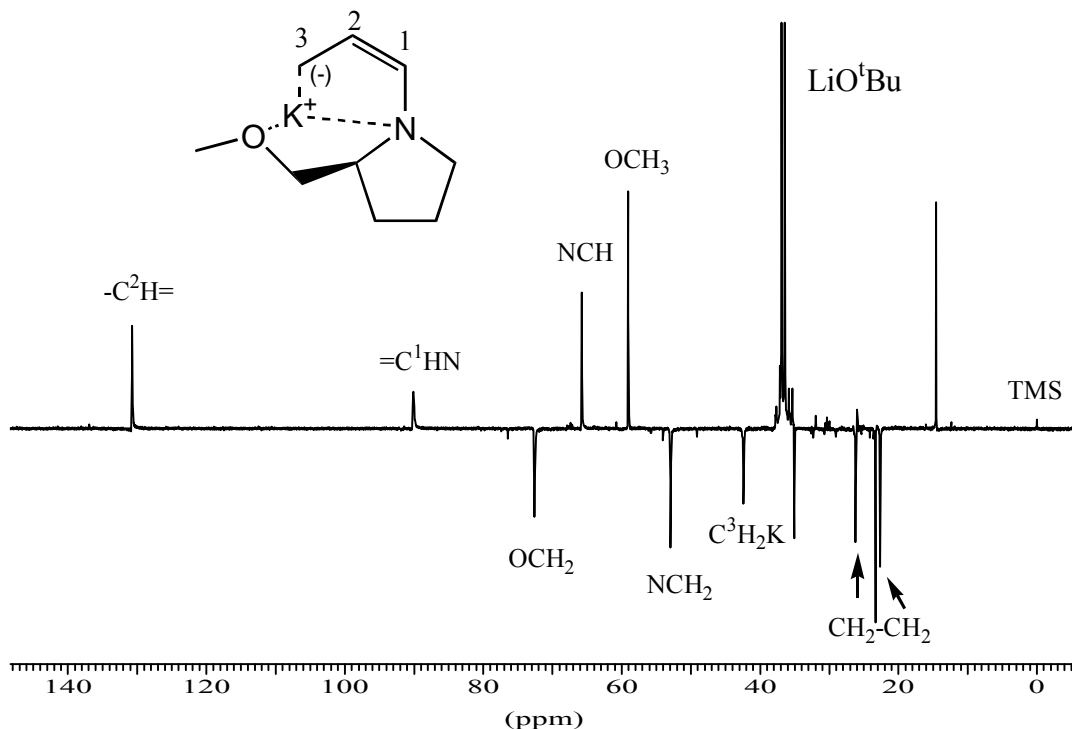


Schema 39

Das Dimethylphenylchlorsilan wird in 2 ml auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühltes TBME gelöst und innerhalb von 2 sek zugegeben, denn die langsame Zugabe des Chlorsilans führt zu einer unerwünschten Ummetallierung. Durch die Stabilisierung der Silylgruppe auf ein benachbartes anionisches Zentrum (α -Effekt)⁴⁸ ist das 3-Silylenamin **14a** deutlich acider als das Allylamin **3a**. Daher wird bei langsamer Zugabe des Chlorsilans die bereits silylierte Verbindung **13c** von noch nicht silylierter Kaliumverbindung **K-13a** metalliert. Dies führt zu doppelt silyliertem Enamin **14m** und dem einfachen Enamin **41**. Diese Reaktion lässt sich gut beobachten, da die Metallverbindung **13a** hellgelb und die Kaliumsilylverbindung **K-13c** kräftig orange ist.

5.2.5 NMR-spektroskopische Untersuchung der 1-Aminoallylkalium-Verbindung **K-13a**

Um die Struktur des metallierten Allylamins **K-13a** NMR-spektroskopisch zu untersuchen werden 2 mmol Kalium-*tert*-Butylat, 2 ml deuteriertes THF und 1 mmol des Allylamins **3a** vorgelegt und mit 1.2 mmol *t*-BuLi tropfenweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt. Die Lösung wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die flüchtigen Bestandteile mit der Ölpumpe abgesaugt und wieder deuteriertes THF zugesetzt. Unter Argon wird die gelbe Lösung in auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte NMR-Röhrchen umgefüllt und direkt anschließend bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vermessen. Der Abfangversuch der Metallverbindung **K-13a** mit Dimethylphenylchlorsilan im NMR-Röhrchen scheiterte an der Zähflüssigkeit der Reaktionslösung. Bei allen drei Temperaturen entstehen schöne, saubere NMR-Spektren, deren Signallagen dem metallierten Allylamin **K-13a** zugeordnet werden können.



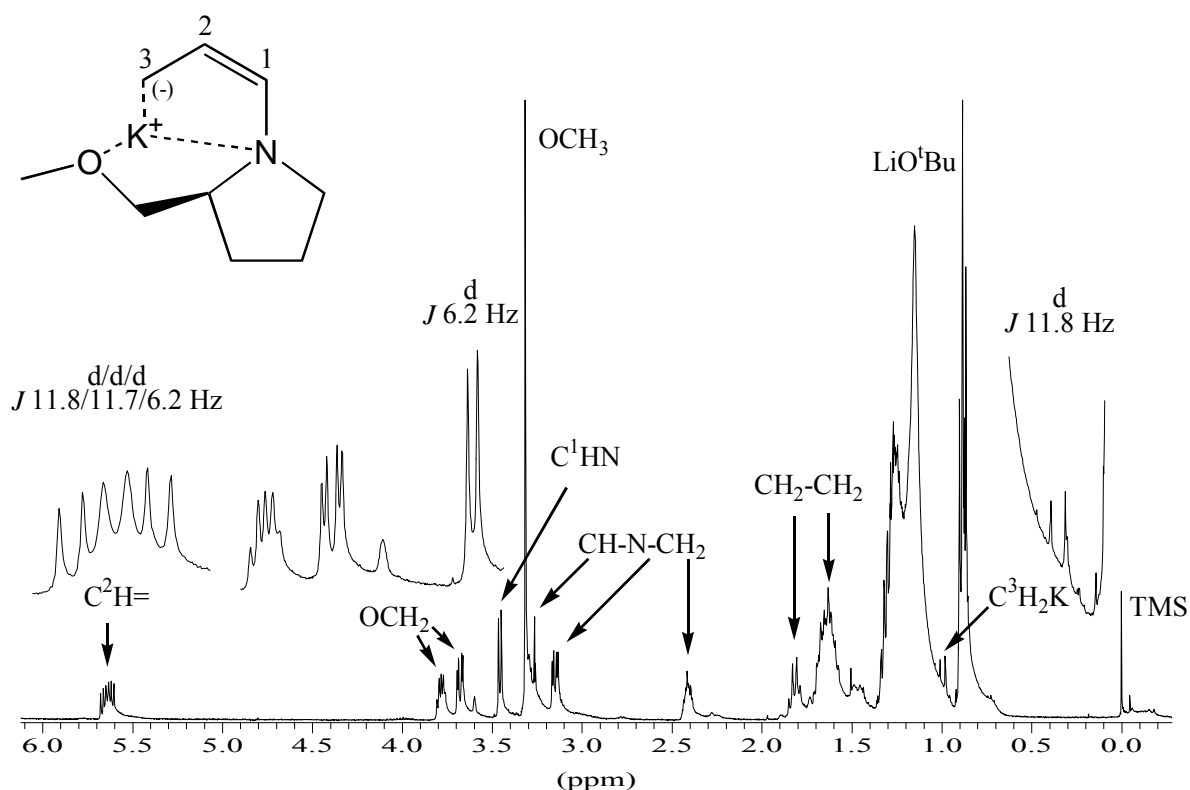
Schema 40 Dept-NMR-Spektrum von **K-13a** in *d*₈-THF bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabelle 35 Zusammenstellung der signifikanten ^{13}C -NMR-Signale von **K-13a** in d_8 -THF bei verschiedenen Temperaturen.

Temp.	C1	C2	C3 ^{a)}
0°C	90.6	130.9	42.1
-20°C	90.1	130.7	42.4
-70°C	89.4	130.7	42.8

a) Zuordnung unsicher.

Die ^{13}C -NMR-Signale der 1-SMP-Aminoallylkalium-Verbindung **K-13a** stehen in sehr guter Übereinstimmung mit denen der 1-(*N,N*-Dimethyl)-Aminoallylkalium-Verbindung.⁷⁷ Mit abnehmender Temperatur ist ein Tieffeldshift des C3-Signals und ein Hochfeldshift der C1- und C2-Signale zu beobachten. Dies deutet auf eine Schwächung des C3-Kohlenstoff-Kalium-Kontakts und einer damit verbundenen besseren Delokalisierung der negativen Ladung innerhalb des Allylsystems bei tiefer Temperatur hin.

**Abbildung 24** ^1H -NMR-Spektrum von **K-13a** in d_8 -THF bei 20°C.

Weder aus den ^1H - noch aus den ^{13}C -NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen sind Indizien für ein *endo/exo*-Gleichgewicht zu finden.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **K-13a** in d_8 -THF lassen sich drei der vier Protonen des Allylsystems identifizieren und stimmen mit den in der Literatur^{77, 76} angegebenen sehr gut überein (ein $\text{C}^3\text{H}_2\text{K}$ -Signal ist verdeckt). Die Kopplungskonstante zwischen H1 und H2 mit 3J 6.2 Hz entspricht einer *cis*-Kopplung und weist damit der 1-Aminoallylkalium-Verbindung **K-13a** eine *endo*-Konfiguration zu. Das Aufspaltungsmuster des H2-Protons entspricht einem d/d/d, bei dem zwei Kopplungskonstanten fast gleich groß sind und die geringe Differenz zu der Verbreiterung der beiden mittleren Signale führt. Die Kopplungskonstanten zwischen H2 und H3 bzw. H3' werden mit 3J 11.7 Hz bzw. 3J 11.8 Hz bestimmt. Da die Größe der Kopplungskonstanten eine Funktion des Diederwinkel ist (Karplus-Kurve), ist den beiden Protonen H3 und H3' ein betragsmäßig fast identischer Diederwinkel zu dem H2-Proton zuzuordnen.

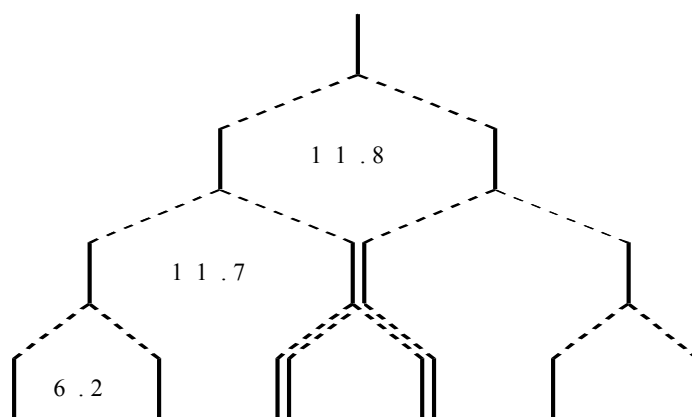


Abbildung 25 Schematische Darstellung des Kopplungsmusters des H2-Protons von **K-13a**.

Aus dem Kopplungsmuster der 1-Aminoallylkalium-Verbindung **K-13a** ist die folgende Struktur abzuleiten: Das Kaliumion liegt in etwa in der Ebene der drei Kohlenstoffatome und die Protonen H3 bzw. H3' liegen oberhalb bzw. unterhalb der Ebene. Die gefundenen Kopplungskonstanten widersprechen damit dem Bild einer Aminoallylkalium-Struktur und weisen der Kaliumverbindung **K-13a** eher eine 3-Kaliumenamin-Struktur zu.

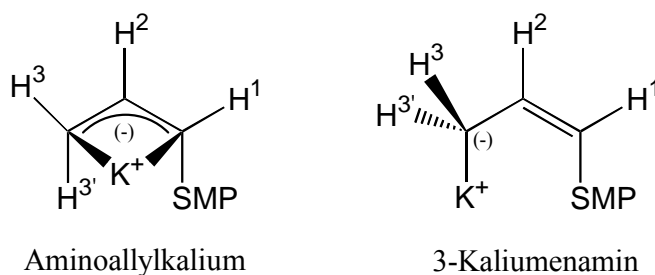
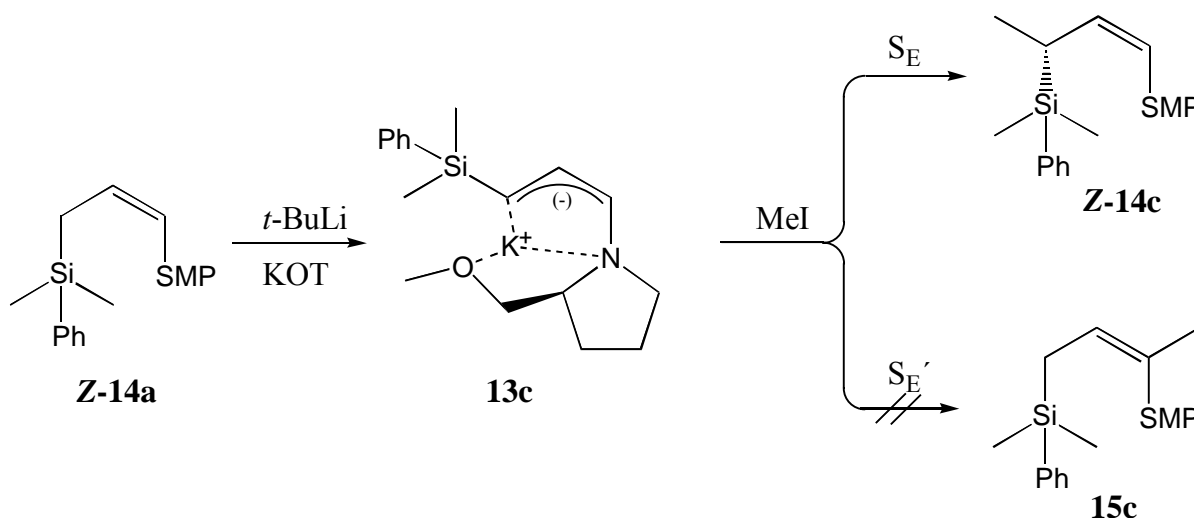


Abbildung 26 Zwei mögliche Strukturen der Kaliumverbindung **K-13a**.

5.2.6 Zweite Metallierung und Alkylierung des silylierten Enamins **Z-14a**

Für eine zweite Metallierung ist das Verhältnis vom silylierten *cis*-Enamin **Z-14a** zum *trans*-Enamin **E-14a** von entscheidender Bedeutung. Denn nur das *cis*-Isomere **Z-14a** kann noch einmal mit der *Lochmann-Schlosser*-Base deprotoniert werden.²⁹ Da nur die Silylierung in TBME das saubere silylierte *cis*-Enamin **Z-14a** liefert, wird die Folgereaktion ebenfalls in TBME durchgeführt.



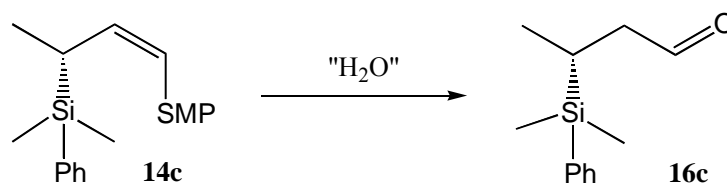
Schema 41

Die Reaktion mit Chlorsilan zum *cis*-Enamin **Z-14a** erfolgt sehr schnell, schon innerhalb einer Minute ist die Lösung wieder farblos oder behält einen leichten Orangeton. Die Lösung bleibt bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und wird mit 1.3 äq *t*-BuLi versetzt. Da bei dem Ansatz des Versuchs ein großer Überschuss an Kalium-*tert*-butylat zugesetzt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Kaliumverbindung **K-13c** entsteht. Versuche, bei denen erst an dieser Stelle KOT zugesetzt wurde zeigten keine Unterschiede im Regio- oder Stereoisomerenverhältnis. Die orange Reaktionslösung wird mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann innerhalb 1 h tropfenweise mit in TBME gelöstem Methyljodid versetzt. Während der Zugabe des Elektrophils entfärbt sich die Lösung. Es entsteht regioselektiv das *cis*-Enamin **Z-14c**. Der ebenfalls mögliche 1-Angriff (S_E' -Mechanismus) zum Allylamin **15c** ist nicht zu beobachten. Zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses wird das *cis*-Enamin **Z-14c** über Wasser gerührt und dabei in das entsprechende *trans*-Enamin **E-14c** überführt.

Die Reaktion verläuft vollständig regioselektiv (100% 3-Angriff) und stereoselektiv (98 %de (*R,S*)). Das Enamin **14c** ist sehr stabil und lässt sich über ein Jahr ohne Qualitätsverlust im Gefrierfach unter Argon aufbewahren.

5.2.7 Hydrolyse des Enamins **14c** und Aufarbeitung zum Aldehyd **16c**

Die anschließende Hydrolyse zum 3-silylierten Aldehyd **16c** verursachte, wie auch von *Gerd Zimmermann* beschrieben,⁹² einige Schwierigkeiten, da sich das Enamin **14c** sehr resistent gegenüber der üblichen Hydrolysemethode^{41, 92} von „sauer-alkalisch-sauer“ erwies.



Schema 42

Tabelle 36 Hydrolyse Versuch von **14c** zu **16c** über sauer – alkalisch – sauer.

Reagenzien	Zeit	Aldehyd 16c : Enamin 14c ^{a)}
4 N-HCl	20 min	
4 N-NaOH	20min	36 : 64
4 N-HCl	20 min	
4 N-NaOH	2 h	59 : 41
4 N-HCl	1 h	
4 N-NaOH	3 h	68 : 32
4 N-HCl	4 h	
4 N-NaOH	16 h	72 : 28
Konz HCl	8 h	
4 N-NaOH	16 h	74 : 26
Verd. HCl	8 h	
4 N-NaOH	16 h	81 : 19

a) Bestimmt aus GC

Um den Verlauf der Hydrolyse zu verfolgen wird bei dem obigen Versuch die organische Phase heftig bei Raumtemperatur abwechselnd über 4 N-Salzsäure und 4 N-Natronlauge gerührt und anschließend wieder mit Ether extrahiert. Nach dem Ausethern wird jeweils ein Gaschromatogramm aufgenommen, das Verhältnis von Aldehyd **16c** zu Enamin **14c** bestimmt

und wieder von vorne begonnen. Nach sechsmaligem Ansäuern mit verschiedenen Konzentrationen und anschließendem Basischmachen sind noch immer rund 20 % Enamin vorhanden. Diese Hydrolysemethode führt offensichtlich nicht zum gewünschten Erfolg.

Die Hydrolyse über eine Kieselgelsäule hat sich, im Gegensatz zur oben genannten Methode, als besonders effektiv erwiesen.⁹⁵ Die schleimige Reaktionslösung lässt sich jedoch nur schwer auf die Säule bringen und verhindert einen vernünftigen Durchfluss. Daher wird die Reaktionslösung auf Kieselgel absorbiert. Das trockene Pulver wird auf die Säule gegeben und anschließend mit Ether über die Kieselgelsäule gespült. Der vorher abrotierte, technische Ether, der als Laufmittel eingesetzt wird, braucht nicht in irgendeiner Weise angefeuchtet zu werden. Dies ist eine sehr schonende und sehr effektive Methode zur Hydrolyse und ist in ähnlicher Weise zur Hydrolyse von Acetalen eingesetzt worden.⁹⁷

Sobald der Aldehyd **16** entstanden ist, müssen alle folgenden Schritte zügig erfolgen und die Lösung unter Argon aufbewahrt werden, da sofort die Oxidation zur Säure **19** beginnt. Zur Reinigung des Aldehyds **16** wird das Lösungsmittel abrotiert und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Die ausgewählten Fraktionen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und an der Ölpumpe von leicht flüchtigen Anteilen befreit. Zur Aufbewahrung über mehrere Tage wird der Aldehyd unter Argon ins Gefrierfach gestellt.

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses kann der Aldehyd **16** in Benzol wieder mit SMP kondensiert werden. Es entsteht innerhalb von Minuten wieder quantitativ das *trans*-Enamin **E-14**. Nach einem Lösungsmittelaustausch zu CDCl_3 oder C_6D_6 lässt sich der Diastereomerenüberschuss im ^{13}C -NMR-Spektrum sehr genau bestimmen (siehe Kapitel 5.2.18).

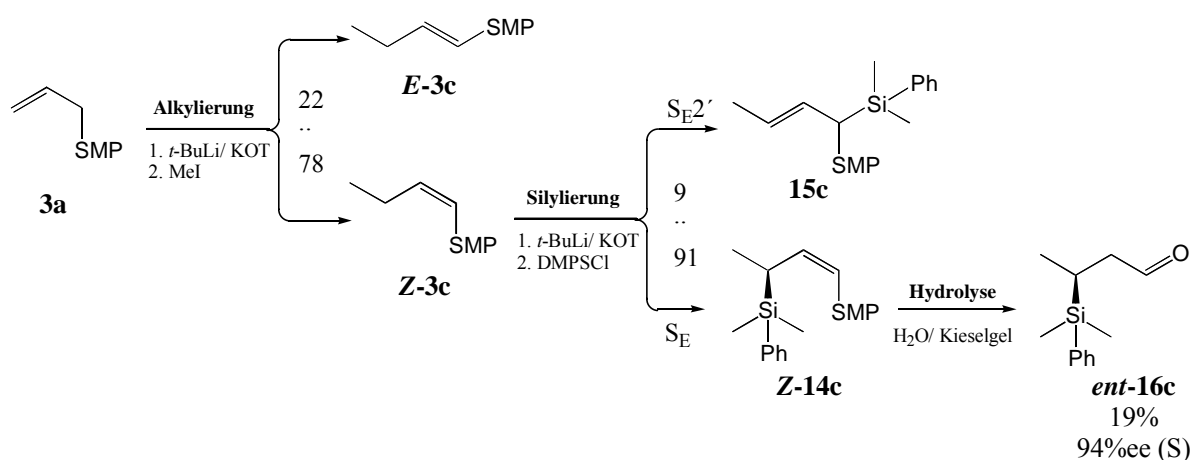
Zusammenfassung der Ergebnisse:

Es ist gelungen die Synthesesequenz, bestehend aus Metallierung, Silylierung, Metallierung und Methylierung, ausgehend vom Allylamin **3a** zum (*R*)-(-)-3-(Dimethylphenylsilyl)butyraldehyd (**16c**), unter optimaler Regioselektivität (100% 3-Angriff), optimaler Stereoselektivität (98 %ee) und dank der schonenden und vollständigen Hydrolyse in hoher Ausbeute (83 %) darzustellen.

Diese Erfolge ermutigen, die Reaktionsfolge auf weitere Elektrophile zu übertragen, jedoch soll vorher die Darstellung des entgegengesetzten Enantiomers **ent-16c** getestet werden.

5.2.8 Darstellung von *ent*-16c durch Vertauschen der Reaktionsreihenfolge

Da durch einen Lösungsmittelwechsel das entgegengesetzte Enantiomer (*S*)-(+)-3-(Dimethylphenylsilyl)-butyraldehyd (*ent*-16c) nicht darstellbar erscheint, wird dieses durch das Vertauschen der Reaktionsreihenfolge getestet. Ausgehend vom Allylamin **3a** wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in TBME mit *t*-BuLi/KOT erst methyliert und anschließend wieder bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in TBME mit *t*-BuLi/KOT silyliert. Nach Hydrolyse über die Kieselgelsäule und chromatographischer Reinigung entsteht der Aldehyd *ent*-16c.



Schema 43

Der 3-(Dimethylphenylsilyl)-butyraldehyd (*ent*-16c) entsteht, ausgehend vom Allyl-SMP **3a**, mit einer Ausbeute von 19 %, ist rechtsdrehend und besitzt mit einem Enantiomerenüberschuss von 94 %ee die (*S*)-Konfiguration. (Der Enantiomerenüberschuss wird nach Kondensation des Aldehyds *ent*-16c mit SMP zum *E*-14c aus dem ¹³C-NMR-Spektrum bestimmt (siehe Kapitel 5.2.18).)

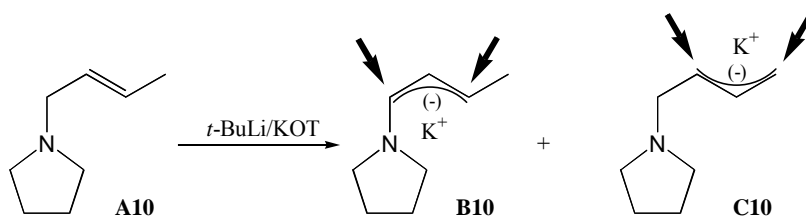
Der erfreulich hohen Enantiomerenreinheit des Aldehyds *ent*-16c steht die geringe Ausbeute gegenüber. Die schlechte Ausbeute resultiert zum einen daraus, dass bereits der erste Reaktionsschritt mit einer geringen Selektivität für das *cis*-Enamin *Z*-3c verläuft. Aus dem Rohprodukt-GC nach der Silylierung werden noch über 22 % des *trans*-Enamins *E*-3c identifiziert. Da die *Lochmann-Schlosser*-Base nicht das *trans*-Enamin *E*-3c deprotoniert, greift es das Lösungsmittel TBME an, das dann anschließend mit DMPSCI silyliert wird. Diese Nebenprodukte **32** und **35** sind analysiert und charakterisiert und machen einen großen Anteil der Produkte aus (siehe Kapitel 8.9).

Die schlechte Ausbeute lässt sich zum anderen auf die schlechte Regioselektivität der Silylierung nach der 2. Metallierung zurückführen. Das Elektrophil Dimethylphenylchlorsilan greift die Metallverbindung **13d** mit einem Verhältnis von 91 zu 9 im Direktangriff (S_E) zu Vinyllogangriff (S_E') an. Dies vermindert die Ausbeute an 3-silyliertem Enamin **Z-14c**, das nach Hydrolyse und chromatographischer Reinigung zum β -silylierten Butyraldehyd **ent-16c** führt.

Diskussion der Ergebnisse:

Durch Vertauschen der Reihenfolge der Zugabe der Reaktanten lässt sich das entgegengesetzte Enantiomer des Aldehyds **16c** mit hoher Stereoselektivität darstellen. Es liegt daher ein schöner Fall von Chronoselektivität vor.

Die schlechte Ausbeute erinnert an die alte Problematik der Deprotonierung des Crotylamins **A10**, beschrieben von *Gerd Zimmermann*⁹² und *Ludger Santowski*⁹³. Bei der Umsetzung des Crotylamins **A10** mit der *Lochmann-Schlosser*-Base entstanden zwei isomere Allyl-Metallverbindungen **B10** und **C10**, bei deren Silylierung vier Regioisomere entstanden.



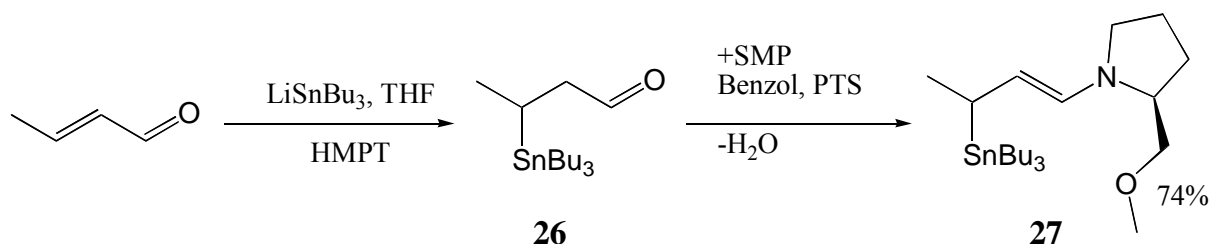
Schema 44

Dieser Gegenversuch (Vertauschen der Reaktionsreihenfolge) zeigt, wie wertvoll die Einführung der Silylgruppe im ersten Reaktionsschritt für das Gelingen der gesamten Reaktionsfolge ist. Sie sorgt im Gegensatz zur Alkylgruppe im ersten Reaktionsschritt für einen sehr hohen Anteil an *cis*-Enamin **Z-14a** und im zweiten Reaktionsschritt, durch die Stabilisierung der negativen Ladung in 1-Position zum Silizium (α -Effekt^{48c} und Polarisation^{48g, h}), für eine leichte Deprotonierbarkeit und hohe Regioselektivität der Alkylierung zum Enamin **14c**.

Aufgrund der geringen Ausbeute wird dieser Weg (erst Alkylieren, dann Silylieren) nicht weiter verfolgt. Stattdessen soll im Folgenden durch Transmetallierung eines Stannans derselbe Aldehyd **ent-16c** in hoher chemischer Ausbeute dargestellt werden.

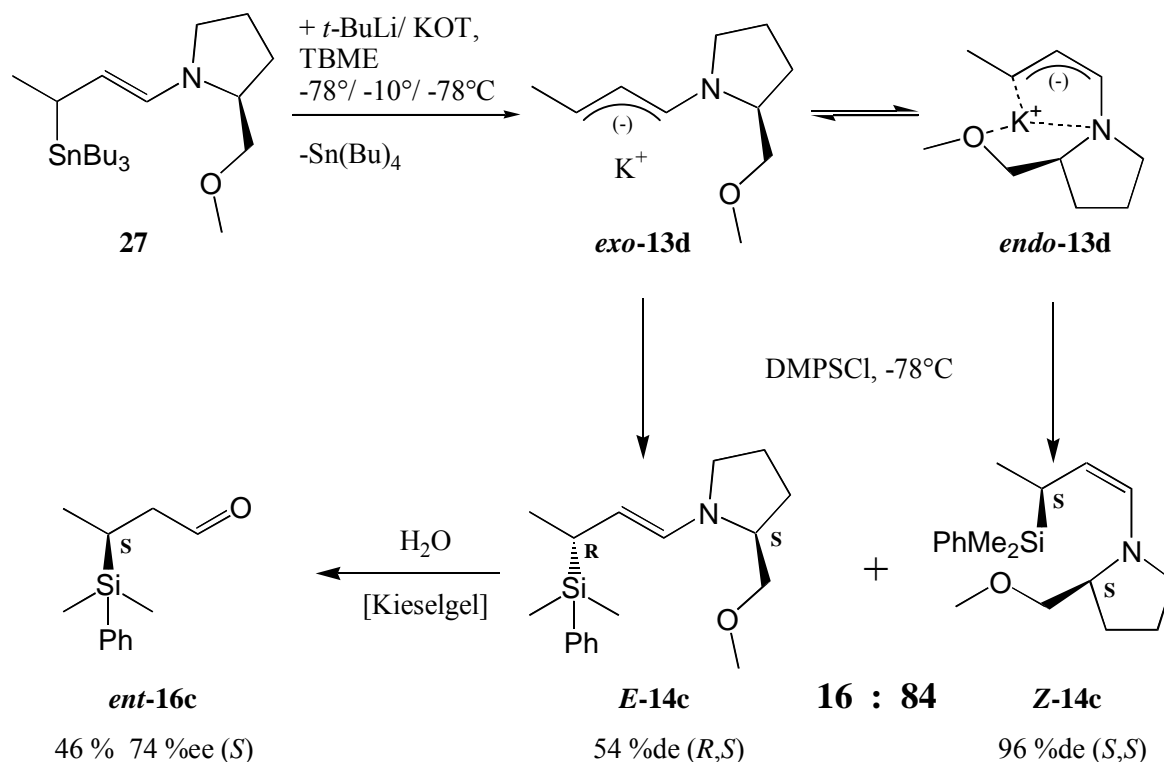
5.2.9 Darstellung von *ent*-16c durch Transmetallierung des stannierten Enamins 27

Eine erprobte Alternative,⁹⁵ um an den gewünschten silylierten Aldehyd (*S*)-(+)-3-(Dimethylphenylsilyl)-butyraldehyd *ent*-16c zu gelangen, verläuft über die Transmetallierung eines stannierten Enamins 27. Stannierte Enamine sind potente Vorläufer für aliphatische 3-metallierte Enamine, die durch die direkte Deprotonierung von aliphatischen Allylaminen nicht zugänglich sind.^{41, 45, 95}



Schema 45

Der stannierte Aldehyd 26 lässt sich in Anwesenheit von HMPT durch eine 1,4-Addition von Tributylstannyllithium an 2-Butenal darstellen. Bei der anschließenden Kondensation mit SMP in Benzol entsteht in 74 %iger Ausbeute das stannierte Enamin 27.⁹⁸



Schema 46

Das stannylierte Enamin **27** lässt sich durch *t*-BuLi/KOT in TBME transmetallieren, wobei nach der Abfangreaktion mit Dimethylphenylchlorsilan das 3-silylierte Enamin **14c** als *cis/trans*-Isomerengemisch von 16 zu 84 auftritt. Bei der Analyse des nicht wässrig aufgearbeiteten Rohprodukts **14c** lassen sich im ^{13}C -NMR-Spektrum die einzelnen Diastereomere eindeutig zuordnen. So entsteht das *cis*-Enamin **Z-14c** mit einem Diastereomerenüberschuss von 96 %de in der (*S,S*)-Konfiguration, während das *trans*-Enamin **E-14c** mit 54 %de in der (*R,S*)-Konfiguration entsteht. Die *endo*-Verbindung **endo-13b** reagiert also mit einer sehr hohen Stereoselektivität zum *cis*-Enamin **Z-(*S,S*)-14c**. Jedoch wird dieser wertvolle Effekt dadurch zerstört, dass die *exo*-Verbindung **exo-13d** mit hoher Selektivität zum epimeren *trans*-Isomeren **E-(*R,S*)-14c** reagiert. Nach Rühren über Wasser entsteht aus diesem Epimerengemisch das *trans*-Enamin **E-14c** mit 74 %de in der (*S,S*)-Konfiguration. Der ebenfalls mögliche 1-Angriff lässt sich nicht nachweisen, jedoch entsteht ein Anteil an protoniertem statt silyliertem Aldehyd.

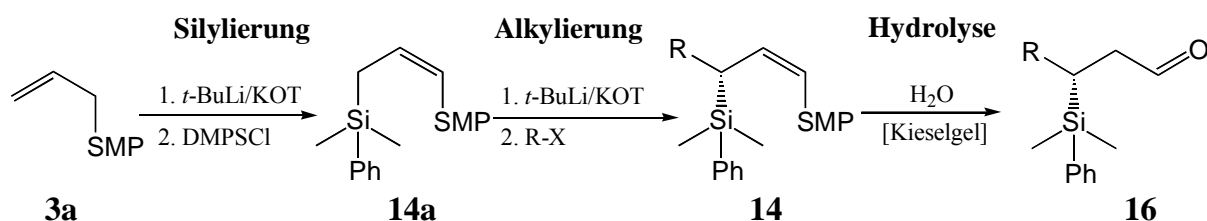
Die chemische Ausbeute des (*S*)-(+)-3-(Dimethylphenylsilyl)-butyraldehyds (**ent-16c**), ausgehend vom stannylierten Enamin **27**, beträgt 46 %; die Verbindung ist rechtsdrehend und besitzt einen Enantiomerenüberschuss von 74 %ee. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den Versuchen von *Christine Fröhlich*⁹⁵ mit Trimethylchlorsilan als Elektrophil. Da dieser Versuch unter den von *Christine Fröhlich* optimierten Bedingungen durchgeführt wurde, werden keine weiteren Optimierungsversuche unternommen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Darstellung von **ent-16c**:

Für die Darstellung des (*S*)-(+)-3-(Dimethylphenylsilyl)-butyraldehyds (**ent-16c**) stehen also zwei Methoden zur Verfügung, zum einen die Alkylierung und Silylierung im Eintopfverfahren und zum anderen die Silylierung des entsprechenden stannylierten Enamins **27**. Beide Verfahren sind nicht optimiert worden. Das erste Verfahren führt zu einer hohen optischen, aber schlechten chemischen Ausbeute, während das zweite eine geringere optische, aber dafür eine bessere chemische Ausbeute liefert. Nachdem gezeigt wurde, dass beide optischen Antipoden des β -silylierten Butyraldehyds **16c** und **ent-16c** darstellbar sind, soll im Folgenden die Eintopfvariante aus erstens Silylierung und zweitens Alkylierung auf weitere Elektrophile übertragen und optimiert werden.

Zuvor jedoch sollen die Optimierungsschritte der Eintopfreaktion, die sich aus einer Vielzahl von Versuchsbeobachtungen zusammensetzen, kurz zusammengefasst werden.

5.2.10 Optimierungsschritte der Eintopfreaktion



Schema 47

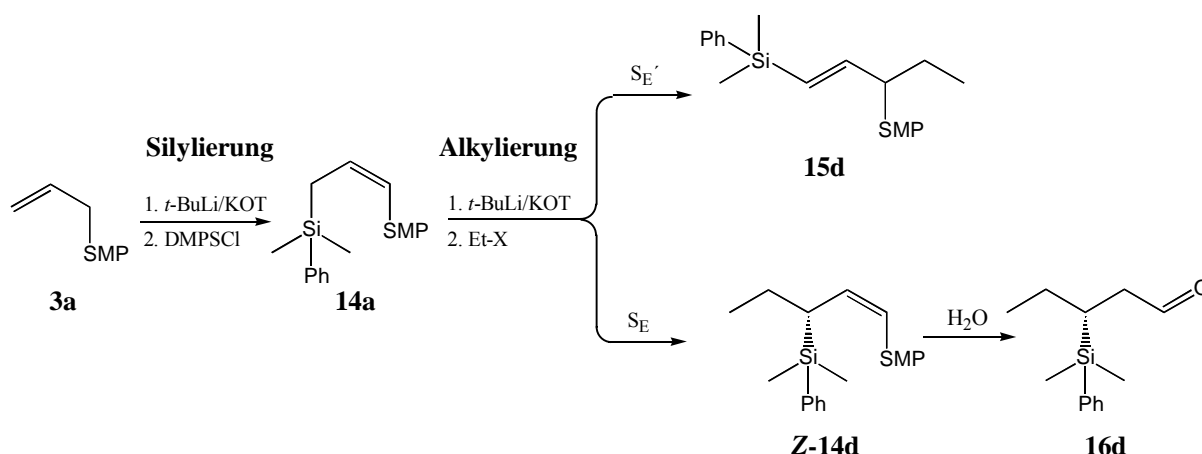
So einfach eine Mehrstufenreaktion aus Metallieren, Silylieren, Metallieren, Alkylieren im Eintopfverfahren auf den ersten Blick aussieht, so schwierig ist es doch, diese zu optimieren. Es gibt beliebig viele Parameter, die bei der Reaktionsführung variiert werden können. Durch stetige Beobachtung des Reaktionsverlaufes konnten Fehler in der Reaktionsführung nach und nach aufgespürt und vermieden werden.

- Anfangs wurde für die 2. Metallierung extra Lösungsmittel und KOT zugesetzt, dies barg jedoch die Gefahr, Luft und Feuchtigkeit in den Kolben einzuführen. Sauberer verläuft die Reaktion, wenn schon vor der 1. Metallierung 3 äq KOT und etwas mehr Lösungsmittel zugesetzt werden.
- Anfangs wurde für die Silylierung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert oder zwischendurch 20 min auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Eine Verkürzung der Deprotonierungszeit auf 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ergibt ein reineres silyliertes *cis*-Enamin **Z-14a**.
- Anfangs wurde das Dimethylphenylchlorsilan innerhalb $\frac{1}{2}$ h zugetropft, dies führte jedoch wie in Kapitel 5.2.3 beschrieben zur Doppelsilylierung. Die Zugabe des Dimethylphenylchlorsilans in auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgekühltem TBME innerhalb weniger Sekunden, verbessert die Silylierung erheblich.
- Anfangs wurde, um die Reaktion zu vervollständigen, nach der Silylierung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt oder gar erwärmt, dies führte jedoch dazu, dass ein Teil des *cis*-Enamins **Z-14a** in das *trans*-Enamin **E-14a** isomerisierte, und damit für die zweite Metallierung nicht mehr zur Verfügung stand. Die Silylierung ist aber nach 5 min abgeschlossen und nach 10 min kann bereits wieder t -BuLi zugegeben werden.
- Anfangs wurde die Lösung nach der 2. Metallierung 4 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und zwischenzeitlich auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Eine Reaktionszeit von 30 min ist für die Umsetzung jedoch voll ausreichend (siehe Kapitel 5.2.14).

- Anfangs wurde das zweite Elektrophil innerhalb von 20 min zugesetzt. Eine Zutropfzeit von 1 h verbessert jedoch die Induktion.
- Die klassische Hydrolysemethode aus sauer-alkalisch-sauer versagt bei dem Enamin **14** (siehe Kapitel 5.2.7). Die Hydrolyse des Enamins **14** mit Ether über eine Kieselgelsäule verläuft dagegen glatt.
- Anfangs wurde versucht zur Induktionsbestimmung die Aldehyde mit D-(-)-2,3-Butandiol zum Acetal umzusetzen. Das erhaltene Acetal zeigte jedoch nicht die gewünschte Aufspaltung im ^{13}C -NMR-Spektrum. Eine sehr elegante Methode der Induktionsbestimmung ist die Kondensation der isolierten Aldehyde **16** mit SMP zu den entsprechenden *trans*-Enaminen *E*-**14**. Die diastereomeren Enamine *E*-**14** zeigen eine deutliche Aufspaltung im ^{13}C -NMR-Spektrum. Auf diese Weise lässt sich auch das Rohprodukt nach kurzem Rühren über Wasser spektroskopisch untersuchen (siehe Kapitel 5.2.18).

5.2.11 Abfangreaktion des Kaliumsilyllallylamins K-13c mit Ethylhalogeniden




Motiviert durch die hervorragenden Ergebnisse bei der Silylierung und anschließenden Methylierung soll die Reaktion auf weitere Elektrophile übertragen werden. Jedoch entsteht bei der Reaktion mit Ethyliodid oder –bromid neben dem gewünschten 3-alkylierten **14d** auch das unerwünschte 1-alkylierte Produkt **15d** mit einem Anteil von 19-28 %.



Schema 48

Tabelle 37 Alkylierung von **K-13c** mit Ethylhalogeniden.

Silylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (20 min)/DMPSCI (15 min)
 Alkylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (2h)/ Elektrophil/ -78 °C bzw. -10 °C über Nacht

Nr.	Et-X	Temp. ^{a)}	 14a	 15d	 14d ^{b)}	Ausbeute 16d	Induktion (R)-16d ^{c)}
1	EtI	-78 °C	1	26	73	53 %	96 %ee
2	EtBr	-78 °C	3	19	78	53 %	97 %ee
3	EtBr	-10 °C	3	28	68	52 %	64 %ee

a) Temperatur bei Elektrophilzugabe; b) Bestimmt aus GC, Angaben in %;

c) Bestimmt aus ^{13}C -NMR des *trans*-Enamins **E-14d**.

Bei gleichen Reaktionsbedingungen wie bei dem Elektrophil Methyliodid entsteht bei Ethyliodid und –bromid bei -78 °C der Aldehyd **16d** wieder mit einem sehr hohen Enantiomerenüberschuss von 96 und 97 %ee (*R*), jedoch sinkt die Ausbeute deutlich ab. Untersuchungen am Rohprodukt zeigen, dass neben dem erwünschten 3-Angriff des Elektrophils auch der 1-Angriff (Vinylogangriff) erfolgt, der zu dem silylierten Allylamin **15d** führt. Dieses lässt

sich zwar chromatographisch gut abtrennen, verringert aber die Ausbeute an dem gewünschten Aldehyd **16d**.

Wird die Reaktionslösung vor der Elektrophilzugabe auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt (Versuch 3), verschlechtert sich sowohl die Induktion als auch das Regioisomerenverhältnis. Daher wird zukünftig darauf verzichtet die Reaktionen bei höherer Temperatur zu testen.

Diskussion der Ergebnisse:

Es überrascht zuerst, dass bei der elektrophilen Substitution an der silylierten Kaliumverbindung **K-13c** der Vinylogangriff (S_{E}' -Mechanismus) zu beobachten ist, da dieser nach der Erfahrung mit metallierten Enaminen bevorzugt bei der Lithiumverbindung auftritt (siehe Kapitel 5.1.6).²⁹ Der Vinylogangriff ist immer dann zu beobachten, wenn die Ladungsdichte am C3-Atom herabgesetzt ist.²⁹ Im vorliegenden Fall wird die Ladung am C3-Atom durch die Polarisierung^{48g} mit dem benachbarten Silizium über Bildung eines Tripelions stabilisiert und lokalisiert. Die Lokalisierung der negativen Ladung verursacht einen relativ engen Kalium-C3-Kohlenstoff-Kontakt in der Kalium-Enamin-Verbindung **K-13c**.

Andererseits sollte eine höhere Ladungsdichte am C1-Atom den Vinylogangriff fördern. Ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Verschiebungen in d_8 -THF (siehe Kapitel 7) für das C1-Atom vom lithiierten Cinnamylamin **Li-13b** (108.2 ppm) und der Kaliumverbindung **K-13c** (100.7 ppm), lässt auf eine höhere negative Ladungsdichte am C1-Atom des **K-13c** schließen. Wie in späteren Kapiteln gezeigt wird, spielt der sterische Anspruch der Silylgruppe am C3-Atom (siehe Kapitel 5.2.15) und der sterische Anspruch des Elektrophils (siehe Kapitel 5.2.17) ebenfalls eine wichtige Rolle.

Die Erhöhung des Vinylogangriffs bei Temperaturerhöhung steht in gutem Einklang mit der Erfahrung aus UV-spektroskopischen Untersuchungen,^{65, 77} dass der Metall-Kohlenstoff-Kontakt bei höherer Temperatur zunimmt.

Desweiteren ist bekannt, dass harte und kleine Elektrophile den direkten Angriff, große und weiche Elektrophile den Vinylogangriff bevorzugen.²⁹ Dies wird durch die bisher untersuchten Elektrophile Methyljodid, Ethylbromid und Ethyljodid schön widerspiegelt.

Da das Allylamin **15d** im Regioisomerengemisch die Ausbeute an gewünschtem Aldehyd **16d** verringert, werden einige Anstrengungen unternommen, um das Verhältnis zugunsten des Enamins **14d** zu verbessern.

5.2.12 Versuche zur Darstellung der Lithiumverbindung Li-13c

Eine Möglichkeit das Verhältnis von Enamin **14d** zu Allylamin **15d** zu verändern, besteht möglicherweise darin, das Kalium gegen Lithium als Gegenion auszutauschen.

Aus Untersuchungen von Christine Fröhlich⁹⁵ zur Regioselektivität der Alkylierung und Silylierung des metallierten Crotylamins **13d**, ergab sich folgendes Bild:




Tabelle 38 Regioselektivität des metallierten Crotylamins **13d** zugunsten des 3-Angriffs.⁹⁵

Lösungsmittel	Gegenion	Alkylierung	Silylierung
TBME	K ⁺	gut	schlecht
THF	Li ⁺	schlecht	gut

Da für eine erfolgreiche erste Metallierung das Kalium-*tert*-butylat dringend notwendig ist⁷⁸ und eine Isolierung des silylierten *cis*-Enamins **Z-14a**, wegen der Isomerisierung zum *trans*-Enamin **E-14a**, nicht erfolgversprechend erscheint, wird versucht, nur die zweite Metallierung mit Lithium als Gegenion durchzuführen.

Tabelle 39 Versuche zur Darstellung der Lithiumverbindung Li-13c.

Silylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (20 min)/ Ethylbromid

Nr	Ummetallierung ^{a)}	 14a	 15d	 14d^{b)}	Ausbeute 16d	Induktion (R)-16d^{c)}
1	(nicht ummetalliert)	3	19	78	53 %	97 %ee
2	Silylier.: 1 äq KOT Alkylier.: über Nacht -78 °C → -15 °C	(10 ^{d)} 61	6	23	---	---
3	2 äq LiClO ₄ (-78 °C (½h))	3	27	70	50 %	>97 %ee
4	2 äq LiClO ₄ (-78 °C/ 0 °C (3h)/ -78 °C)	(9 ^{d)} 91	0	0	e)	---
5	3 äq LiBr (-78 °C/ -10 °C (1h)/ -78 °C)	2	19	79	---	98 %ee
6	1 äq HMPT vor 2. Metallierung	5	26	69	---	---
7	1 äq HMPT, 3 äq LiBr (-78 °C/ -20 °C (2h)/ -78 °C)	8	7	85	62 %	24 %ee

a) Wenn keine Zeitangabe, dann 30 min; b) Bestimmt aus GC, Angaben in %;

c) Bestimmt aus ¹³C-NMR des *trans*-Enamins **E-14d**; d) Enamin **14a** zu Allylamin **15a** isomerisiert;

e) 48 % Ausbeute an nicht-alkyliertem Aldehyd **16a**.

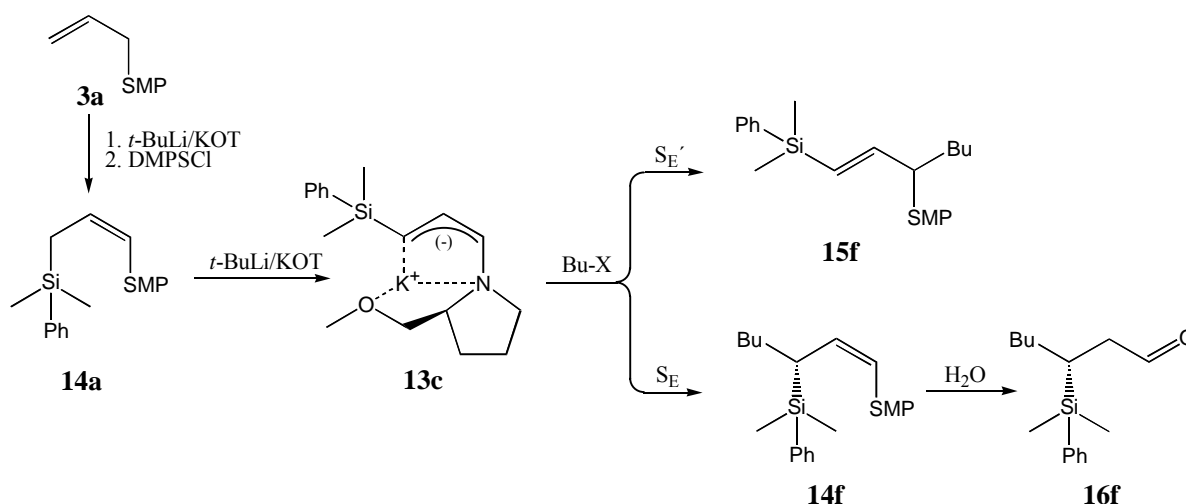
In Versuch 2 wird nur 1 äq KOT für die erste Metallierung zugesetzt, so dass für die zweite Metallierung kein KOT mehr zur Verfügung steht. Dies führt jedoch zu einer schlechten Umsetzung bei der 2. Metallierung. In Versuch 3 wird nach der *t*-BuLi-Zugabe 2 äq Lithiumperchlorat zugesetzt, um auf diese Weise schwerlösliches Kaliumperchlorat zu fällen und so eine Ummetallierung zu erzwingen. Während die Induktion gleich hoch blieb, hat sich das Regioisomerenverhältnis geringfügig verschlechtert. Es besteht der Verdacht, dass die Ummetallierung nur unvollständig verlief. Daher wird bei Versuch 4 die Temperatur und die Reaktionszeit erhöht, um die Ummetallierungsrate eventuell zu verbessern. Jedoch findet bei dieser hohen Temperatur eine Reprotonierung der Metallverbindung **13c** statt. Versuch 5, bei dem das Kaliumion als schwerlösliches Kaliumbromid gefällt werden soll, bringt keine Verbesserung, woraus zu schließen ist, dass keine Ummetallierung stattgefunden hat und wahrscheinlich Lithiumbromid nicht gelöst wurde. In Versuch 6 wird der Komplexbildner Hexamethylphosphorsäuretriamid vor der zweiten Metallierung zugesetzt. Im stärker polaren Medium erhöht sich der Anteil an Vinylogangriff (S_E' -Mechanismus), der zu einem höheren Anteil an Allylamin **15d** führt. Erst der Versuch 7, bei dem HMPT und Lithiumbromid miteinander kombiniert werden, zeigt die erhoffte Verbesserung bezüglich der Regioselektivität. Unter diesen Reaktionsbedingungen kann sich das Lithiumbromid auflösen und Kaliumbromid gefällt werden. Der Anteil an Enamin **14d** wächst auf 85 % und verbessert damit auch die Ausbeute an Aldehyd **16d**. Die Induktion ist jedoch mit 24 %ee sehr bescheiden.

Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse:

Der Charakter des Metall-Kohlenstoff-Kontakts hat sowohl einen Einfluss auf das Regioisomerenverhältnis (1/3-Angriff) als auch auf die Induktion der Alkylierung. Durch den Austausch des stark elektropositiven Kaliums durch das weniger elektropositive Lithium wird durch eine kovalentere Bindung die Elektronendichte am C3 herabgesetzt. Dies wiederum begünstigt den Vinylogangriff.²⁹ In dem schlechter komplexierenden TBME besteht ein enger Metall-Kohlenstoff-Kontakt, der zu einer sehr hohen Induktion führt. Durch Zusatz von HMPT und Lithiumbromid nach der 2. Metallierung wird die Metall-Kohlenstoff-Kontakt gelockert. Dies verschiebt das Regioisomeren-Verhältnis der elektrophilen Substitution zugunsten des 3-Angriffs (Direktangriffs) zum Enamin **14d**,²⁹ verringert aber auch deutlich die Induktion. Die Ergebnisse zur Regioselektivität und Induktion stimmen mit dem bei dem metallierten Cinnamylamin **13b** gut überein (siehe Kapitel 5.1.4).

5.2.13 Einfluss der Abgangsgruppe

Um den Einfluss der Abgangsgruppe auf das Regioisomerenverhältnis und die Induktion zu testen, wird in jeweils drei Versuchen unter exakt gleichen Bedingungen die Metallverbindung **13c** erzeugt und mit verschiedenen Butylhalogeniden abgefangen.



Schema 49

Abfangreaktionen der Kaliumverbindung K-13c mit Butylhalogeniden

Tabelle 40 Alkylierung von K-13c mit Butylhalogeniden.

Silylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (20 min)/ DMPSCI (15 min)
 Alkylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (30 min)/ Halogenalkan/ -78 °C

Nr	R-X	Alkylierung ^{a)}				Ausbeute	Induktion (<i>R</i>)-16f
			14a	15f	14f^{b)}	16f	
1	<i>n</i> -BuI	-78°C (2h)	1	15	84	68 %	97 %ee
2	<i>n</i> -BuBr	-78°C (5h)	3	12	85	67 %	95 %ee
3	<i>n</i> -BuCl	-78°C (8h)→0°C	2	10	88	65 %	20 %ee

a) Reaktionszeit nach Elektrophilzugabe; b) Bestimmt aus GC

Das Allylamin **3a** wird mit einem dreifachen Überschuss an KOT bei -78 °C in TBME mit *t*-BuLi deprotoniert und nach 20 min silyliert. Direkt nach der Silylierung wird das Silylenamin **14a** bei -78 °C mit *t*-BuLi zur Enamin-Kalium-Verbindung **K-13c** deprotoniert und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Elektrophil wird in allen Fällen tropfenweise

innerhalb 1 h zugegeben. Dabei entfärbt sich die orange Lösung bei Zugabe von Butyliodid sofort, bei Butylbromid innerhalb von 5 h und bei Butylchlorid wird 8 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend langsam aufgewärmt.

Auf das Regioisomerenverhältnis vom 3-Angriff **14f** zum 1-Angriff **15f** hat das Halogenid nur einen kleinen Einfluss. Der Anteil des Vinylogangriffs zum Allylamin **15f** nimmt wie erwartet²⁹ mit zunehmender Härte des Elektrophils geringfügig von 15 % bei Butyliodid auf 10 % bei Butylchlorid ab. Die Ausbeuten sind praktisch identisch und liegen zwischen 65 und 68 %. Gravierend ist dagegen der Einfluss der Abgangsgruppe auf die Induktion. Den höchsten Enantiomerenüberschuss liefert das Iodid mit 97 %ee gefolgt vom Bromid mit 95 %ee und weit abgeschlagen das Chlorid mit 20 %ee. Die schlechte Induktion bei dem Chloralkan wird durch die erhöhte Alkylierungstemperatur mitverursacht.

Diskussion der Ergebnisse:

Die oben angegebene Abnahme der Induktion in Abhängigkeit vom Nukleofug in der Reihenfolge Iodid, Bromid und Chlorid ist in guter Übereinstimmung mit Untersuchungen zur Abfangreaktion an phenylstabilisierten Metallverbindungen. So beobachtete *Gerd Zimmermann*⁹² bei der Abfangreaktion des metallierten Cinnamylamins **K-13b** mit Halogenalkanen in Petrolether ebenfalls eine Abnahme der Induktion vom Alkyljodid zum -bromid, während *Ludger Santowski*⁹³ am selben System **K-13b** in TBME und THF bei deutlich höherer Induktion keine Abhängigkeit von der Abgangsgruppe feststellte. *Horst Sommer*^{42, 65} dagegen zeigte wiederum, dass bei der Alkylierung des metallierten 1,3-Diphenylallylamins **K-4b** die Induktion vom Iodid über Bromid zum Chlorid deutlich abnimmt.

Während bei den phenyl- und silyl-stabilisierten Metall-Enaminen hohe Ausbeuten und Induktionen durch Alkyljodide erzielt werden, erhielten *Christine Fröhlich*⁹⁵ und *Uwe Beyer*⁸⁰ bei den Abfangreaktionen der unstabilisierten aliphatischen Metall-Enamine **K/Li-13d** bzw. **Li-36** mit Alkyljodiden geringe Induktionen und hohen 1-Angriff bzw. unspezifische Reaktionsprodukte. Woher kommt dieser deutliche Unterschied im Reaktionsmechanismus in Abhängigkeit von der eingesetzten Metallverbindung?


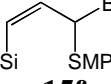
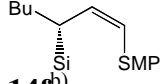
Nach einem kürzlich von *Robert E. Gawley*⁹⁹ erschienenen Artikel über die sterische Richtung von elektrophilen Substitutionsreaktionen an unstabilisierten α -Amino-Organo-Lithium-Verbindungen muss zwischen einem Single-Elektron-Transfer-Mechanismus (SET) und einem polaren Mechanismus unterschieden werden, wobei der polare Mechanismus stereoselektiv und der SET-Mechanismus unselektiv verläuft. Entscheidend dafür, welcher Mechanismus wirksam wird, ist die Energiedifferenz zwischen dem Oxidationspotenzial des Nukleophils und dem Reduktionspotenzial des Elektrophils. Leicht reduzierbare Elektrophile reagieren mit leicht oxidierbaren Nukleophilen über einen unselektiven SET-Mechanismus. Bei den unstabilisierten aliphatischen Metallverbindungen liegt scheinbar das Redoxpotenzial in derselben Größenordnung wie das der Iodalkane, während es bei den stabilisierten Metallverbindungen höher liegt.

Abfangreaktionen der Lithiumverbindung Li-13c mit Butylhalogeniden

Tabelle 41 Alkylierung von **Li-13c** mit Butylhalogeniden.

Silylierung: TBME/KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (20 min)

Alkylierung: TBME/ *t*-BuLi/ HMPT/ LiBr (2 äq)/ -78 °C (30 min)/ -20 °C (60 min)/ -78 °C (30 min)/ Halogenalkan/ -78 °C (üN)

Nr	R-X	Alkylierung ^{a)}	 14a	 15f	 14f^{b)}	Ausbeute 16f	Induktion (R)-16f
4	<i>n</i> -BuI	-78 °C (üN)	2	21	77	70 %	71 %ee
5	<i>n</i> -BuBr	-78 °C (üN) → 0 °C	2	7	91	82 %	42 %ee
6	<i>n</i> -BuCl	-78 °C (üN) → 0 °C	2	7	91	54 %	13 %ee

a) Reaktionstemperatur und -zeit nach Elektrophilzugabe (üN: über Nacht); b) Bestimmt aus GC

Das Allylamin **3a** wird mit 2 äq KOT und 1.1 äq *t*-BuLi bei -78 °C in TBME deprotoniert und anschließend mit DMPSCl silyliert. Nach 10 min wird mit *t*-BuLi erneut deprotoniert. Nach Zusatz von 1 äq HMPT und 2 äq Lithiumbromid wird 60 min auf -20 °C erwärmt. Dabei findet eine Ummetallierung zur Lithium-Verbindung **Li-13c** statt. Nach Abkühlen auf -78 °C und 30 min Rühren, wird das Elektrophil innerhalb 1 h tropfenweise zugegeben. Die Reaktionszeiten der Alkylierung sind deutlich länger als bei der Kaliumverbindung **K-13c**. Bei Zugabe des Iodids ist die Lösung erst nach einer Nacht bei -78 °C entfärbt, während die Lösungen bei dem Bromid und Chlorid langsam auf 0 °C erwärmt werden müssen. Bei

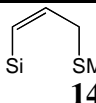
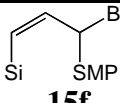
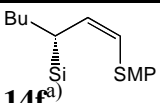
Bromid und Chlorid als Abgangsgruppe ist das Verhältnis von Enamin **14f** zu Allylamin **15f** mit 91 zu 7 im Vergleich zur Kaliumverbindung **K-13c** deutlich verbessert, während bei dem Iodid das Verhältnis mit 77 zu 21 deutlich schlechter ist. Im Falle des Bromids erhöht sich die Ausbeute auf 82 % bei **Li-13c** im Vergleich zu 68 % bei **K-13c**. Bei dem Chlorid verläuft die Reaktion so unsauber, dass sich die Ausbeute auf 54 % verschlechtert. Die Induktion ist in allen drei Fällen bei der Lithiumverbindung **Li-13c** schlechter als bei der Kaliumverbindung **K-13c** und nimmt vom Iodid über das Bromid zum Chlorid rapide von 71 über 42 auf 13 %ee ab.

Durch die Komplexierung des Lithiumions durch HMPT wird der Kohlenstoff-Lithium-Kontakt lockerer. Dies begünstigt den direkten Angriff, verringert aber auch die Selektivität am C3-Atom. Die auffällig langen Reaktionszeiten für die Reaktion der Lithiumverbindung **Li-13b** in HMPT mit den Butylhalogeniden könnten durch eine sterische Blockade des C3-Kohlenstoffatoms durch das HMPT verursacht sein.

5.2.14 Einfluss des Niederschlags

Wird nach der Silylierung mit *t*-BuLi/KOT deprotoniert (Versuche 1-3), so ist die Lösung erst etwa ½ h leicht trübe, danach fällt ein heller schleimiger Niederschlag aus. Nach Untersuchungen von *Horst Sommer*⁶⁵ verringert das während der Reaktion gebildete Lithiumiodid bei der Reaktion des 3-Lithium-1,3-Diphenylallyl-SMP's **Li-4b** mit Methyljodid signifikant die Induktion. Durch die vorgelagerte Silylierung befinden sich bereits Salze wie Kaliumchlorid und Lithium-*tert*-Butylat vor der Metallierung in der Lösung. Nach Zugabe von *t*-BuLi kommen noch verschiedene organometallische Mischaggregate⁷² und eventuell ausgefallenes **K-13c** hinzu. Um die Auswirkungen dieses Niederschlages auf das Produktverhältnis von **14f** zu **15f** und die Induktion von **16f** zu untersuchen, werden die in Tabelle 42 aufgeführten Versuche gemacht.

Tabelle 42 Alkylierung von **K-13c** mit Butyliodid bei unterschiedlicher Metallierungsdauer.Silylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (30 min)/ DMPSCI/ -78 °C (15 min)Alkylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (Zeit)/ *n*-BuI/ -78 °C (10 h)

Nr.	2. Metallierung	 14a	 15f	 14f^{a)}	Ausbeute 16f	Induktion (R)-16f
1	-78 °C (10 min) ^{b)}	2	26	72	35 %	98 %ee
2	-78 °C (30 min) ^{b)c)}	1	22	77	53 %	>98 %ee
3	-78 °C (22 h)	1	21	78	59 %	>98 %ee
4	-78 °C (2 h)	0	22	78	64 %	>98 %ee
5	-78 °C (30 min) ^{d)}	11	23	66	40 %	90 %ee

a) bestimmt aus GC; b) schnelle Zugabe des Elektrophils; c) 2½fache Lösungsmittelmenge; d) vor der 2. Metallierung durch Glasfritte abgenutscht

Damit die Abfangreaktion mit Butyliodid beendet ist bevor der Niederschlag ausfällt, wird in Versuch 1 die Metallierungsdauer auf 10 min beschränkt und das Elektrophil schnell zugegeben. Es entsteht ein breites Produktgemisch, das die Ausbeute senkt. In Versuch 2 wird die Konzentration des Allylamins **14a** in TBME von 1.66 mol/l auf 0.66 mol/l gesenkt. Dadurch fällt kein Niederschlag aus. Es tritt in beiden Fällen weder eine Verbesserung der Regioselektivität noch eine Verschlechterung der Induktion auf. Zur Überprüfung, ob der Niederschlag positive Eigenschaften besitzt, wird in Versuch 3 die Metallierungsdauer auf 22 h bei -78 °C verlängert. Jedoch kann auch hier keine Veränderung beobachtet werden. Da der Niederschlag keine negativen Eigenschaften besitzt, wird ab jetzt nach der zweiten Metallierung immer 2 h gerührt, um die Metallierung zu vervollständigen.

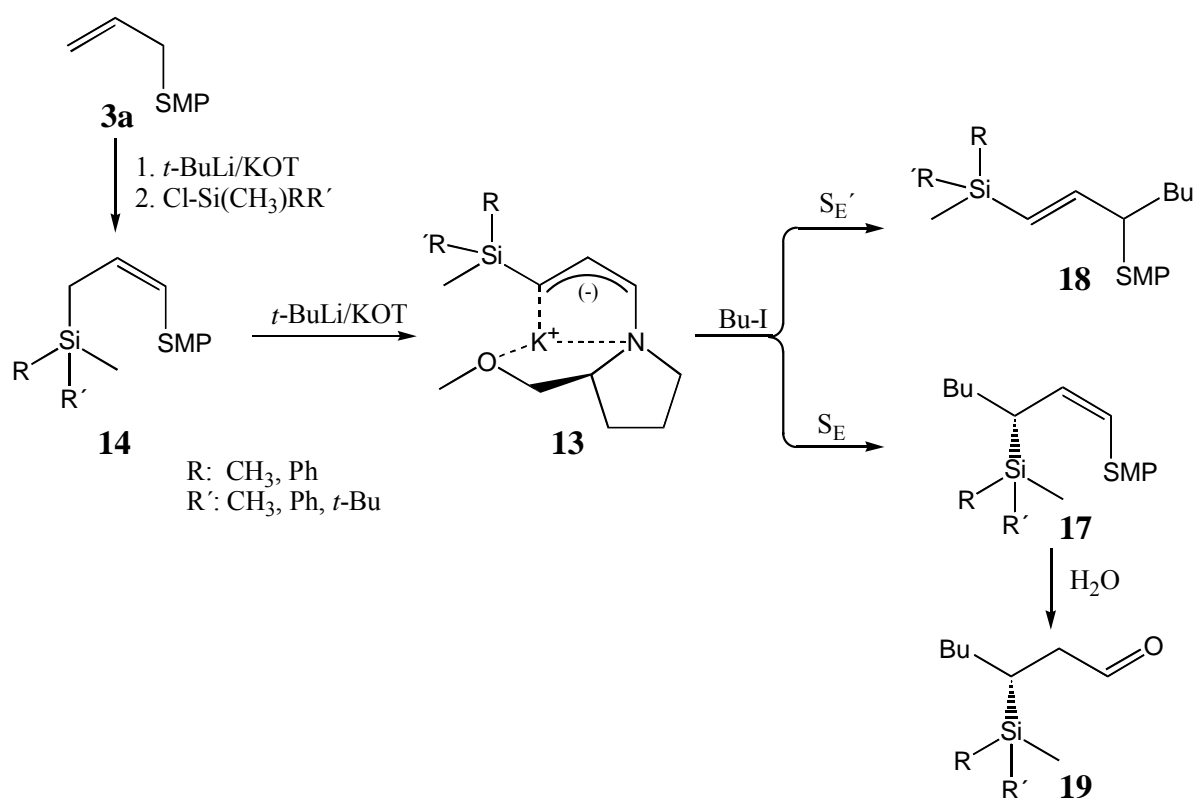
Zum Entfernen des schleimigen Niederschlags (Lithium-*tert*-Butoxids und/oder Kaliumiodid) wird in Versuch 5 nach der Silylierung die Lösung durch eine Glasfritte filtriert und anschließend mit reinem *t*-BuLi metalliert. Es sinkt sowohl die Induktion von **14f** als auch die Ausbeute an **16f**. Der Ausbeuteverlust entsteht dadurch, dass sich die Lösung bei -78 °C nicht absaugen lässt und auf höhere Temperaturen erwärmt werden muss, dadurch isomerisiert das *cis*-Enamin **Z-14a** zum *trans*-Enamin **E-14a**, welches wiederum nicht deprotoniert werden kann.

Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse:

Der Niederschlag scheint keinen Einfluss auf die Induktion zu besitzen. Da er jedoch einen geringen Einfluss auf das Regioisomerenverhältnis ausübt, wird zukünftig 2 h während der 2. Metallierung gerührt. Die Herkunft des schleimigen gelben Niederschlags ist nicht eindeutig. Er könnte aus bereits abgeschiedenen Metallsalzen wie Lithiumchlorid oder Lithium-*tert*-butylat bestehen, oder aber aus der Organometallverbindung **K-13c** oder aus organometallischen Mischaggregaten⁷². Die Versuche diesen schleimigen Niederschlag zu kristallisieren sind nicht geglückt.

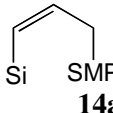
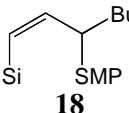
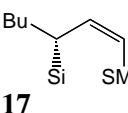
5.2.15 Einfluss der Silylgruppe

Um den Einfluss des Silylierungsreagenzes auf die Regioselektivität und die Induktion zu untersuchen, werden die unterschiedlich silylierten Kaliumverbindungen **K-13c**, **e**, **f**, **g** unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit Butyliodid abgefangen.



Schema 50

Tabelle 43 Alkylierung von unterschiedlich silylierten Verbindungen **K-13** mit Butylhalogeniden.Silylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (20 min)/ Chlorsilan (15 min)Alkylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (2h)/ *n*-Iodbutan/ -78 °C (üN)

Nr.	Silylrest				Farbe 13	Ausbeute	Induktion (R)-19
1	TMS	1	17	82	Hellgelb	19a 68 %	>98 %ee
2	DMPS	1	23	76	Orange	16f 64 %	>98 %ee
3	DPMS	1	53	46	Dunkelrot	19b 39 %	>97 %ee
4	TBDMS ^{a)}	2	84	14	Gelb	19c 4 %	77 %ee

a) 24h bei -78 °C, anschließend aufgewärmt.

Das Verhältnis von 3-Angriff (Direktangriff) zu 1-Angriff (Vinylogangriff) ist eindeutig von der Größe des Silylierungsreagenzes abhängig. Je größer der sterische Anspruch der Silylgruppe, desto weniger Platz bleibt für den direkten Angriff des Elektrophils (S_E -Mechanismus). Dies führt zu einer Verlängerung der Reaktionszeit und zunehmend zum 1-Angriff (S_E' -Mechanismus). Parallel zur Regioselektivität verschlechtert sich demnach auch die Ausbeute mit zunehmender Größe des Silylierungsreagenzes. Die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe muss dabei als deutlich größer als die Diphenylmethylsilylgruppe angesehen werden. Für die Induktion spielt die Größe der Silylgruppe jedoch keine Rolle. Bei der Versuchsdurchführung mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan wurde die Lösung nach 24 h bei -78 °C langsam auf 0 °C aufgewärmt, was durch die höhere Temperatur zu einer deutlichen Verschlechterung der Induktion führt.




5.2.16 Einfluss von THF als Lösungsmittel

In den folgenden Versuchen soll an drei Elektrophilen der Einfluss des im Vergleich zum TBME stärker polaren Ethers THF auf die Regio- und Stereoselektivität der elektrophilen Substitution geprüft werden. In einem polarerem Lösungsmittel sollte die Metall-Kohlenstoff-Bindung stärker polarisiert werden, was die Regioselektivität der elektrophilen Substitution bezüglich des 3-Angriffs verbessern sollte.²⁹ Gerade bei weichen Elektrophilen, die einen hohen Anteil an 1-Angriff zeigen, könnte eine deutliche Verbesserung der Reaktion erreicht werden.

Tabelle 44 Vergleich der elektrophilen Substitution an **K-13c** in TBME und THF bezüglich der Regio- und Stereoselektivität.

Silylierung: LM/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (20 min)

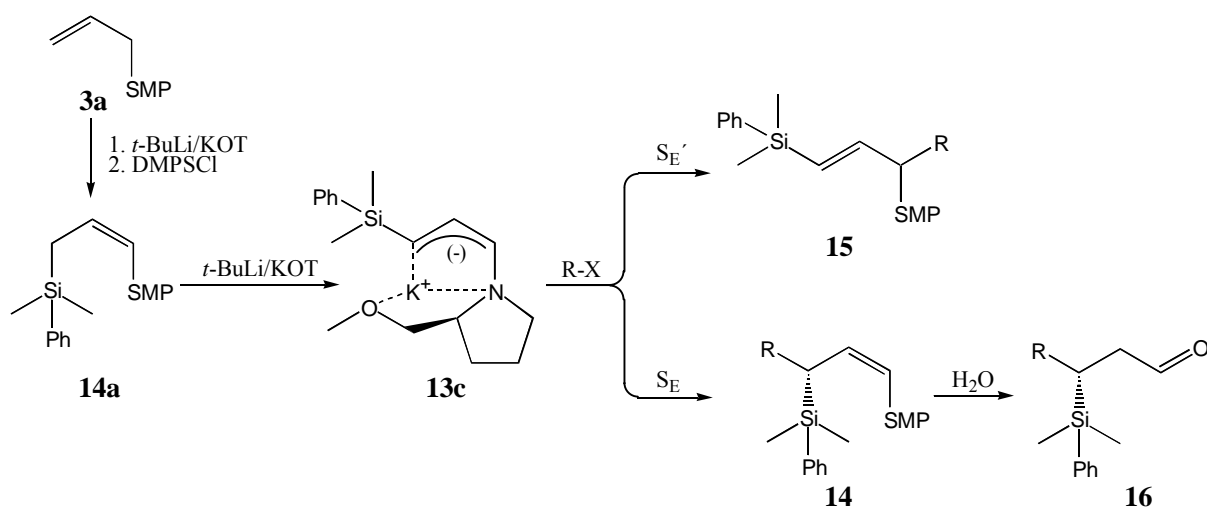
Alkylierung: LM/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (2h)/ Elektrophil/ -78 °C (üN)

Nr.	Elektrophil	LM				Induktion 16
			14a	15	14	
1	Ethylbromid	TBME	3	19	78	16d 97 %ee (<i>R</i>)
2		THF	8	3	89	
3	Benzylbromid	TBME	3	51	46	16j 48 %ee (<i>S</i>)
4		THF	10	42	48	
5	Allylbromid	TBME	1	47	52	16h 61 %ee (<i>R</i>)
6		THF	27	37	36	

Wie aus Tabelle 44 (Versuche 1 bis 4) zu entnehmen verbessert sich bei Ethyl- und Benzylbromid das Regioisomerenverhältnis von Allylamin **15** zu Enamin **14** in der erwarteten Weise. Bei Allylbromid dagegen verschlechtert sich das Regioisomerenverhältnis geringfügig. Wird der Anteil des nicht-alkylierten Enamins **14a** als ein Maß für die Umsatzrate gesetzt, so wird in THF jeweils ein geringerer Umsatz erzielt als in TBME. Während die Donizität⁷¹ des Lösungsmittels auf die Regioselektivität von **K-13c** nur einen relativ geringen Einfluss zeigt, ist der Einfluss auf die Stereoselektivität deutlich größer. Die elektrophile Substitution an **K-13c** verläuft in THF praktisch unselektiv.

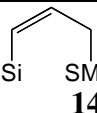
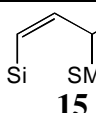
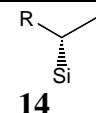
5.2.17 Abfangreaktionen von **K-13c** mit verschiedenen Elektrophilen

Um den Einfluss verschiedener Elektrophile in der Abfangreaktion der Kaliumverbindung **K-13c** auf Regioselektivität, Ausbeute und Induktion zu untersuchen, wird jeweils unter den gleichen optimierten Bedingungen die Kaliumverbindung **K-13c** erzeugt, nach 2 h die Elektrophile, gelöst in TBME, innerhalb 1 h tropfenweise zugesetzt, über Nacht bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und wenn nötig anschließend langsam aufgewärmt.



Schema 51

Tabelle 45 Elektrophile Substitution an **K-13c**.Silylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (20 min)Alkylierung: TBME/ KOT/ *t*-BuLi/ -78 °C (2h)/ Elektrophil/ -78 °C (üN)

Nr	Elektrophil	 14a	 15	 14	Ausbeute	Induktion 16
1	Methyliodid	0	0	100	16c 83 %	98 %ee (<i>R</i>)
2	Ethyliodid	3	27	70	16d 55 %	>97 %ee (<i>R</i>)
3	Ethylbromid	3	19	78	16d 53 %	97 %ee (<i>R</i>)
4	<i>n</i> -Propyliodid	5	19	76	16e 56 %	98 %ee (<i>R</i>)
5	<i>n</i> -Propylbromid	1	19	80	16e 60 %	97 %ee (<i>R</i>)
6	<i>n</i> -Butyliodid	0	22	78	16f 64 %	>98 %ee (<i>R</i>)
7	<i>n</i> -Butylbromid	3	19	78	16f 53 %	97 %ee (<i>R</i>)
8	<i>n</i> -Butylchlorid	2	10	88	16f 65 %	20 %ee (<i>R</i>) ^{e)}
9	<i>n</i> -Undecylbromid	0	13	87	16g 62 %	>98 %ee (<i>R</i>)
10	<i>n</i> -Pentadecylbromid	5	15	80	16h 63 %	88 %ee (<i>R</i>) ^{f)}
11	<i>n</i> -Pentadecyliodid	5	16	77	16h 50 %	95 %ee (<i>R</i>) ^{g)}
12	Isopropylbromid	1	70	29	15i 46 % ^{a)}	--- ^{b)}
13	TMSCl	2	38	60	16j 48 %	95 %ee (<i>S</i>) ^{d)}
14	Dimethyldisulfid	-	-	- ^{c)}	16k 37 %	94 %ee (<i>S</i>) ^{d)}
15	Benzylbromid	3	51	46	16l 21 %	48 %ee (<i>S</i>) ^{d)}
16	Allylbromid	1	47	52	16m 29 %	61 %ee (<i>R</i>)
17	Benzaldehyd	1	99	0	15n 0 %	---

a) Ausbeute bezieht sich auf Allyamin **15i**; b) nicht eindeutig im ¹³C-NMR bestimmbar;

c) lässt sich aus GC nicht bestimmen; d) Prioritätenwechsel; e) 8 h bei -78 °C, anschließend aufgewärmt;

f) 3 Tage bei -78 °C, anschließend aufgewärmt; g) 6 Tage bei -78°C, anschließend aufgewärmt.

Die primären Iod- und Bromalkane reagieren fast unabhängig von ihrer Länge mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen von ≥ 95 %ee, wobei die Iodide mit Induktionen von >97 %ee etwas bessere Induktionen liefern als die Bromide. Das 1-Brompentadecan reagiert allerdings so langsam mit der Kaliumverbindung **K-13c**, dass die Lösung nach 3 Tagen Rühren bei -78°C aufgewärmt werden muss, wodurch sich die Induktion auf 88%ee verringert. Butylchlorid reagiert ebenfalls sehr langsam und ergibt nach Aufwärmen eine Induktion von nur 20 %ee. Die Ausbeuten der silylierten Aldehyde **16** liegen bei den primären Halogenalkanen für eine Zweistufenreaktion und in Anbetracht der oxidationsempfindlichen Aldehyde im guten Bereich von 53-83 %. Bei dem sekundären Halogenalkan Isopropylbromid (Ver-

sich 12) verschlechtert sich das Verhältnis von 1-Angriff zu 3-Angriff dramatisch. Hier wird das Allylamin **15i** isoliert und charakterisiert. Wie in den Versuchen 13 und 14 gezeigt, reagieren Trimethylchlorsilan und Dimethyldisulfid ebenfalls mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen, jedoch mit schlechter chemischer Ausbeute. Weiche Elektrophile wie Benzylbromid und Allylbromid reagieren mit einer sehr ungünstigen Regioselektivität und unter mittelmäßiger Induktion. Die Hydroxyalkylierung von **K-13c** mit Benzaldehyd führt fast quantitativ über den 1-Angriff zum Allylamin **15n**.

Diskussion der Ergebnisse:

Für die elektrophile Substitution an dem silylierten Kalium-Enamin **K-13c** eignen sich besonders harte und kleine Elektrophile. Ihre Regioselektivität zugunsten des Direktangriffs ist akzeptabel und ihre Stereoselektivität ist hervorragend. Sterisch anspruchsvolle und weiche Elektrophile bevorzugen den Vinylogangriff und reagieren unter geringerer Stereoselektivität. Diese Beobachtungen sind typisch für das Reaktionsverhalten bei der Abfangreaktion von 3-metallierten Enaminen mit Elektrophilen.²⁹

Bei kürzlich vorgenommenen sterischen Untersuchungen der elektrophilen Substitution an nichtstabilisierten α -Amino-Organo-Lithium-Verbindungen konnte *Robert E. Gawley*⁹⁹ zeigen, dass

- a) Alkylhalogenide sauber unter Inversion nach S_E^{inv} -Mechanismus reagieren,
- b) nicht leicht reduzierbare Aldehyde unter Retention nach S_E^{ret} -Mechanismus reagieren und
- c) Benzylbromid und Benzophenon nach Single-Electron-Transfer-Mechanismus (SET) reagieren und dabei die Stereoselektivität verloren geht.⁹⁹

Die hohen Enantiomerenüberschüsse der β -silylierten Aldehyde bei der Alkylierung mit Halogenalkanen und die geringen Enantiomerenüberschüsse bei der Alkylierung mit Benzylbromid und Allylbromid stehen in guter Übereinstimmung zu den Beobachtungen von *R.E. Gawley*.

Die Umkehrung der Regioselektivität von Halogenalkan zu Aldehyd ist ein bei der Abfangreaktion von Allylmetall-Verbindungen oft beobachtetes Phänomen und beruht auf der Änderung des Reaktionsmechanismus.³⁴ Durch den Carbonylsauerstoff findet eine Präkoordination zum Metallion statt, wodurch der elektrophile Carbonylkohlenstoff in die Nähe des Allylkohlenstoffs dirigiert wird.

5.2.18 Bestimmung der absoluten Konfiguration der silylierten Aldehyde 16

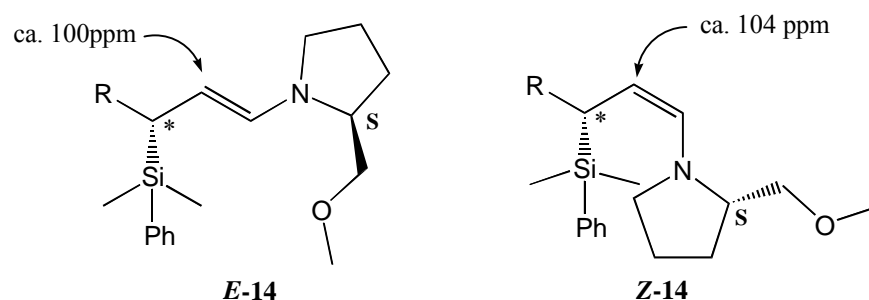


Abbildung 27 Charakteristische ^{13}C -NMR-Verschiebung der *E*- und *Z*-3-Silylenamine **14**.

Das ^{13}C -NMR-Signal des C2-Kohlenstoffatoms des *trans*-Enamins **E-14** ist für die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses und der relativen Konfiguration sehr gut geeignet. Das ^{13}C -NMR-Signal liegt in einem großen freien Fenster, in dem sonst keine weiteren Signale auftreten. Das Signal des *cis*-Enamins **Z-14** (ca. 104 ppm) befindet sich in deutlichem Abstand zu dem des *trans*-Enamins **E-14** (ca. 100 ppm) Tieffeld verschoben. Die beiden Diastereomere des *trans*-Enamins **E-14** bilden zwei sauber getrennte Signale, wobei das (*R,S*)-Diastereomer immer ins Tieffeld verschoben ist. Als Lösungsmittel ist sowohl deuteriertes Chloroform als auch deuteriertes Benzol geeignet. Der Diastereomerenüberschuss kann sowohl aus dem Rohprodukt des Enamins **14**, als auch nach Kondensation des Aldehyds **16** mit SMP zum *trans*-Enamin **E-14** bestimmt werden.

Tabelle 46 Vorzeichen der Drehwerte der Aldehyde **16** und ^{13}C -NMR-Verschiebung des C2-Atoms der 3-silylierten Enamine **E-14** (in Klammern Nebenisomer **E-14**)

Enamin	Rest	Chem. Verschiebung ^{a)} C2 [ppm]		Aldehyd	Drehwert 16	Konfig. 16
14c	Methyl	101.58 100.79 ^{d)}	(101.30) (100.68) ^{d)}	16c	(-)	(<i>R</i>)
14d	Ethyl	99.88	(99.39)	16d	(-)	(<i>R</i>)
14e	Propyl	100.22	(99.71)	16e	(-)	(<i>R</i>)
14f	Butyl	100.31	(99.79)	16f	(-)	(<i>R</i>)
14g	Undecanyl	100.40	(100.11)	16g	(-)	(<i>R</i>)
14h	Pentadecanyl	100.41	(99.88)	16h	(-)	(<i>R</i>)
14j	Trimethylsilyl	96.38	(96.17)	16j	(-)	(<i>S</i>) ^{b)}
14k	Methylsulfid	98.74	(98.55)	16k	(-)	(<i>S</i>) ^{b)}
14l	Benzyl	98.71	(98.53)	16l	(-)	(<i>S</i>) ^{b)}
14m	Allyl	99.14	(98.66)	16m	(-)	(<i>R</i>)
14b	<i>Phenyl</i> ^{e)}	96.40 96.31 ^{d)}	(96.69) (96.46) ^{d)}	16b	(+)	(<i>R</i>) ^{c)}

a) in Klammern das Unterschussisomer; b) gleiche Konfiguration, jedoch Prioritätentausch;

c) entgegengesetzte Konfiguration mit Prioritätentausch; d) in deuteriertem Benzol aufgenommen;

e) Darstellung aus Cinnamylamin **3b** wie in Kapitel 5.1 beschrieben.

Tabelle 46 zeigt die absoluten Konfigurationen der Hauptisomere der β -silylierten Aldehyde **16**. Das Vorzeichen der Drehwerte der Aldehyde **16** und die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der diastereomeren C2-Signale der Enamine **14** zeigen an, dass die Konfiguration am C3-Kohlenstoffatom von **16c** bis **16m** gleich ist. Der Wechsel von (*R*)- nach (*S*)- der Verbindungen **16j**, **16k** und **16l** wird durch einen Prioritätenwechsel der Substituenten nach den *Cahn-Ingold-Prelog*-Regeln verursacht. Der 3-Phenyl-3-silyl-aldehyd **16b** wird aus Cinnamylamin **3b** dargestellt und besitzt die entgegengesetzte Konfiguration am C3-Kohlenstoffatom. Dies ist deutlich am entgegengesetzten Vorzeichen des Drehwerts von **16b** und dem entgegengesetzten Shiftverhalten der ^{13}C -NMR-Signale von **14b** zu erkennen.

Die absoluten Konfigurationen werden über die Drehwerte der entsprechenden Alkohole **22** und **25** bestätigt (siehe Kapitel 6.1.3).

5.2.19 NMR-spektroskopische Untersuchung der Silylaminoallylkalium-Verbindung **K-13c**

Um die Struktur des metallierten Allylamins **K-13c** NMR-spektroskopisch zu untersuchen, wird zunächst das Allylamin **3a** mit *t*-BuLi/KOT in TBME bei -78°C deprotoniert und anschließend mit DMPSCI silyliert. Anschließend wird wieder mit *t*-BuLi/KOT metalliert, nach $\frac{1}{2}$ h die flüchtigen Bestandteile abgesaugt und d_8 -THF zugesetzt. Die Probe wird bei -70°C , -20°C und 0°C vermessen.

Circa 1 äq an TBME-Molekülen ist offensichtlich an die Metallverbindung **K-13c** komplexiert und lässt sich durch die Ölpumpe nicht entfernen.

Bei allen drei Temperaturen entstehen schöne, saubere Dept-NMR-Spektren, deren Signal-lagen der 3-Silyl-1-Aminoallylamin-Kaliumverbindung **K-13c** zugeordnet werden können.

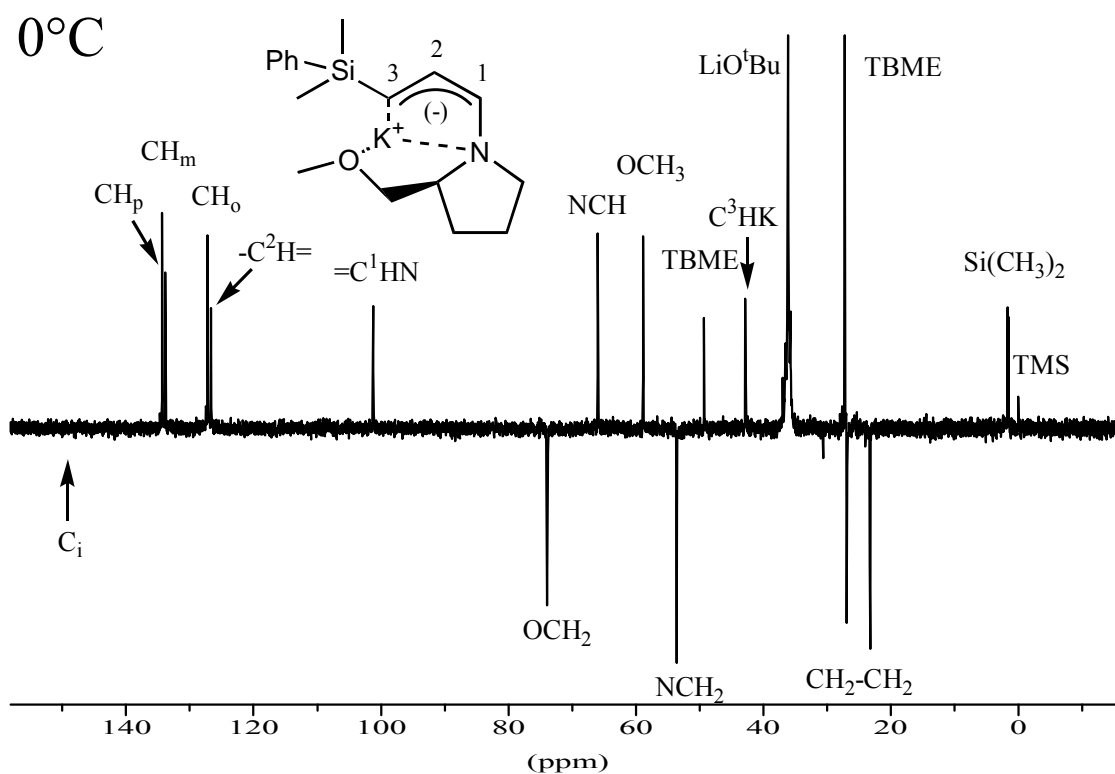


Abbildung 28 Dept-NMR-Spektrum von **K-13c** in d_8 -THF bei 0°C .

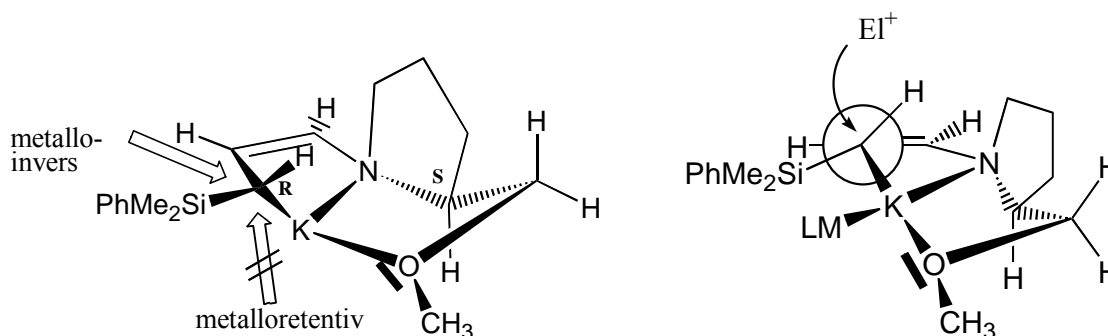
Tabelle 47 Zusammenstellung der signifikanten ^{13}C -NMR-Signale von **K-13c** in d_8 -THF bei verschiedenen Temperaturen.

Temp.	C1	C2	C3
0°C	101.1	126.5	42.7
-20°C	100.7	126.6	42.5
-70°C	100.0	126.8	42.2

Die ^{13}C -NMR-Signale von **K-13c** zeigen mit abnehmender Temperatur eine leichte Hochfeldverschiebung der C1- und C3-Signale und eine leichte Tieffeldverschiebung für das C2-Signal.

Aus den ^{13}C -NMR-Spektren lassen sich keine Hinweise auf das Vorhandensein von verschiedenen Diastereomeren oder Regioisomeren von **K-13c** in THF erkennen.

5.2.20 Modellvorstellung zum metallierten 3-Silylenamin K-13c

**Abbildung 29** Abbildung und Newman-Projektion des Modells von *endo-in-K-13c*.

Aus spektroskopischen Untersuchungen (UV/Vis) von *Kornelia Zimmermann*⁷⁷ und quantentheoretischen Berechnungen von *Jennie Weston*⁷⁸ an 3-Metall-1-Enamin-Verbindungen geht hervor, dass das freie Elektronenpaar vom Stickstoff senkrecht zum π -System der Doppelbindung steht. Aus der Kristallstrukturanalyse von *Horst Sommer*⁴⁰ an einem ähnlichen System, dem metallierten 1,3-Diphenyl-SMP-Enamin **4b**, geht hervor, dass die Metallverbindung einem [3.3.0]-Bicyclooctan-Grundgerüst entspricht. Ebenso zeigen die Rechnungen, dass das Metallion intramolekular dreifach koordiniert wird. Außerdem tragen ein oder zwei Lösungsmittelmoleküle als externe Koordinationspartner oder bei einer Dimerisierung⁴⁰ das C3-Atom des Gegenübers zur Stabilisierung der Metallverbindung bei. Befindet sich das

Kaliumion unterhalb der Allylebene, entspricht diese Anordnung dem (*R,S*)-Diastereomer von **K-13c**.

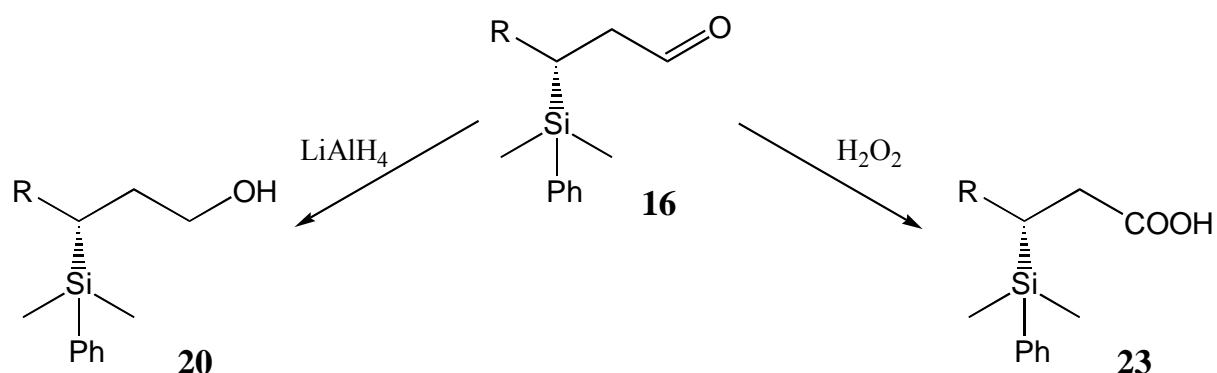
Aus den sehr hohen Induktionen bei Abfangreaktionen mit verschiedenen Elektrophilen ist zu schließen, dass die [3.3.0]-Bicyclooctan-Struktur von **K-13c** sehr stabil und der Kalium-Kohlenstoff-Kontakt sehr eng ist. Der Polarisierungseffekt^{48g, h} des Siliziums lokalisiert durch Bildung eines Tripelions die negative Ladung am C3-Atom, wodurch ein enger Metall-Kohlenstoff-Kontakt entsteht. Der große Silylrest bevorzugt eindeutig die *trans*-Position. Dem Elektrophil ist durch die interne Komplexierung des Kations durch die Methoxygruppe und dem Stickstoff sowie dem sterisch anspruchsvollen Lösungsmittelmolekül TBME der metalloretentive Angriff auf das anionische Zentrum verwehrt. Daher führt der direkte elektrophile Angriff (S_E -Mechanismus) am C3-Atom metalloinvers von der *Re*-Seite zum (*R*)-Produkt. Da die Doppelbindung zwischen C1 und C2 bei dem direkten Angriff nicht beteiligt ist, entsteht das 3-substituierte *cis*-Enamin **Z-14**.

Als Konkurrenzreaktion zum direkten Angriff (S_E -Mechanismus) am C3-Atom tritt aufgrund der sterischen Abschirmung des C3-Atoms durch den großen Silylrest der vinyloge Angriff ($S_{E'}$ -Mechanismus) des Elektrophils am C1-Atom auf, der zum 1-substituierten Allylamin **15** führt. Der sterische Einfluss auf die Regioselektivität wird durch die Abhängigkeit des Vinylogangriffs sowohl von der Größe des Silylrestes als auch von der Größe des Elektrophils dokumentiert.

Die elektronischen Eigenschaften des Allylsystems werden durch die Abhängigkeit von der „Härte“ des Elektrophils auf die Regioselektivität widerspiegelt: harte Elektrophile bevorzugen bekanntermaßen²⁹ den Direktangriff, während weiche Elektrophile wie Carbonylverbindungen den Vinylogangriff favorisieren. Insbesondere bei Carbonylverbindungen ist bekannt,³⁴ dass diese über einen Mehrzentrenmechanismus durch Präkoordination mit dem Metallion reagieren.

Durch das polare Lösungsmittel THF wird die Metall-Kohlenstoff-Bindung gelockert, wodurch sich das 1/3-Regiosomerenverhältnis verbessert, die Stereoselektivität jedoch verschlechtert.

5.3 Oxidation und Reduktion der chiralen β -silylierten Aldehyde 16



Schema 52

Die chiralen β -silylierten Aldehyde **16** werden innerhalb von Stunden nach ihrer Isolierung an der Luft und bei Raumtemperatur teilweise oxidiert, daher müssen sie sofort analytisch charakterisiert werden. Mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether werden die Aldehyde **16** in die entsprechenden Alkohole **20** oder mit 15 %igem Wasserstoffperoxid über Nacht in die entsprechenden β -silylierten Säuren **23** überführt. Auch diese Verbindungen sind säulenchromatographisch oder destillativ gereinigt und eindeutig charakterisiert worden. Die Ausbeuten der silylierten Alkohole **20** und Säuren **23** sind in Tabelle 48 dokumentiert. Wie im Kapitel 6.1.3 gezeigt wird, findet bei der Reduktion bzw. Oxidation keine Racemisierung am Stereozentrum statt.

Tabelle 48 Ausbeuten der Reduktion und der Oxidation von **16** mit Konfigurationen und Drehrichtungen der entsprechenden silylierten Alkohole **20** und Säuren **23**.

Nr.	Rest	Alkohol 20	Konfiguration 20	Säure 23	Konfiguration 23
1	Phenyl	20a 96 %	(R)-(+)	23a 76 %	(R)-(+)
2	Methyl	20b 98 %	(R)-(+)	23b 65 %	(R)-(-)
3	Ethyl	20c 88 %	(R)-(+)	23c 74 %	(R)-(-)
4	<i>n</i> -Propyl	20d 91 %	(R)-(-)	23d 73 %	(R)-(-)
5	<i>n</i> -Butyl	20e 97 %	(R)-(-)	23e 69 %	(R)-(-)
6	<i>n</i> -Undecyl	20f 91 %	(R)-(-)	23f 73 %	(R)-(-)

Anhand der Verbindung (3*R*)-(-)-(Dimethylphenylsilyl)-butansäure **23b** kann die absolute Konfiguration durch Vergleich des Drehwertes mit einem Literaturwert bestätigt werden.

Tabelle 49 Vergleich des gemessenen Drehwerts von **23b** mit Literaturwert.

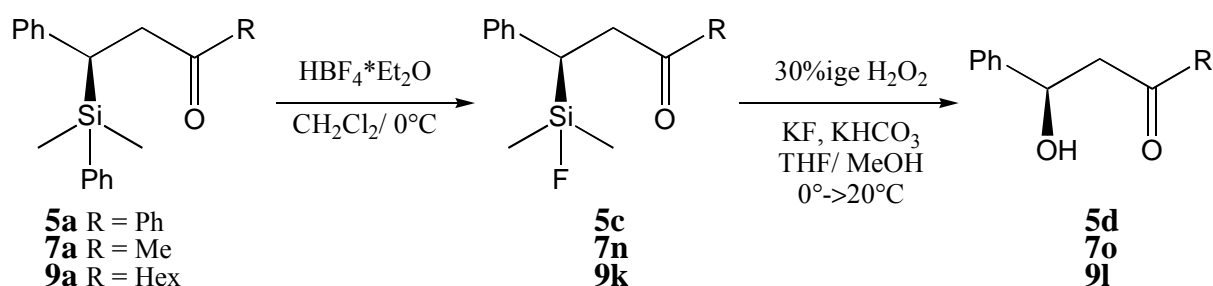
gef.:	$[\alpha]_D = -5.91^\circ$	($c=2.25$ in CHCl_3 ; Enamin 14c = 98 %de)
Lit.:	$[\alpha]_D = -6.1^\circ$	($c=2.07$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ⁵⁹

Leider ist von keiner weiteren Silylverbindung der Drehwert in der Literatur bekannt, die absoluten Konfigurationen werden jedoch in Kapitel 6.1.3 eindeutig bestätigt.

6 Oxidative Spaltung der Kohlenstoff-Silizium-Bindung

Wie in der Einleitung ausführlich erörtert, lassen sich phenylsubstituierte Silane unter Erhalt der Konfiguration mit Tetrafluorborsäure und 30 %igem Wasserstoffperoxid in die entsprechenden Alkohole überführen.⁴⁹

6.1.1 Darstellung der chiralen β -Hydroxyketone **5d**, **7o** und **9l**



Schema 53

Die Zweistufenreaktion bestehend aus der Protodesilylierung und der anschließenden oxidativen Spaltung der C-Si-Bindung kann hintereinander in einem Kolben durchgeführt werden.

Tabelle 50 Ausbeuten der chiralen β -Hydroxyketone **5d**, **7o** und **9l**.

Nr.	R	Induktion ^{a)}	Ausbeute
1	Phenyl	5a 86 %ee (<i>S</i>)	5d 97 %
2	Methyl	7a 82 %ee (<i>R</i>)	7o 97 %
3	Hexyl	9a 95 %ee (<i>R</i>)	9l 97 %

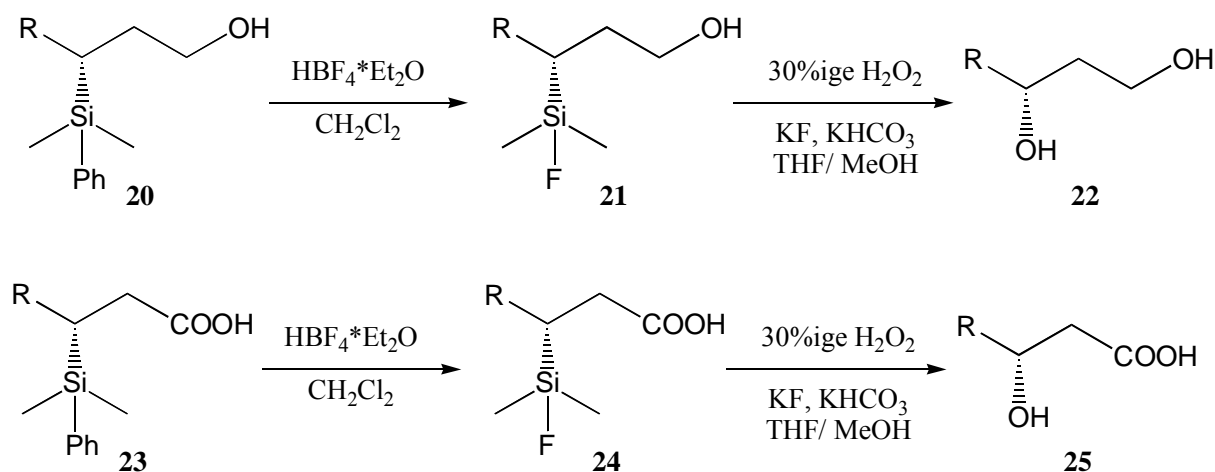
a) Induktion bestimmt an den entsprechenden Acetalen **6a**, **8a**, **10a**

Innerhalb von 10 min lassen sich die Ketone **5a**, **7a**, **9a** mit Tetrafluorborsäure in Methylenchlorid bei 0 °C vollständig in die entsprechenden Fluorosilane **5c**, **7n**, **9k** überführen. Diese Fluorosilane **5c**, **7n**, **9k** lassen sich isolieren und charakterisieren, werden aber im Allgemeinen nicht isoliert.

Das Lösungsmittel wird an der Ölpumpe abgesaugt und gegen ein Lösungsmittelgemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol (1/1) ausgetauscht. Als Additive werden die Salze Kalium-

fluorid und Kaliumhydrogencarbonat zugesetzt und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Es wird langsam 30 %ige Wasserstoffperoxidlösung zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ether versetzt, durch Cellite und eine Glasfritte filtriert, anschließend ausgeethert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Rohprodukte werden über Kieselgelplatten chromatographiert und noch einmal getrocknet. Abschließend wird das Lösungsmittel an der Ölpumpe abgezogen und es entstehen die analytisch sauberen Aldole **5d**, **7o**, **9l** in sehr hohen Ausbeuten.

Durch Überführung des β -Hydroxyketons **7o**, entstanden aus dem β -silylierten Keton **7a** (83 %ee), mit (2R, 3R)-(-)-Butandiol in das entsprechende Acetal **6o** (83 %de) konnte gezeigt werden, dass die Reaktion unter vollständigem Erhalt der Konfiguration verläuft. Als weiterer Beweis werden die Drehwerte der Alkohole nach der Desilylierung herangezogen (siehe Kapitel 6.1.3).

6.1.2 Darstellung der chiralen 1,3-Diole **22** und β -Hydroxysäuren **25**

Schema 54

Tabelle 51 Ausbeuten der 1,3-Diole **22** und β -Hydroxysäuren **25**.

Nr.	R	β -Silylaldehyd ^{a)}	1,3-Diol	β -Hydroxysäure
1	Phenyl	16b 95 %ee (<i>R</i>)	22b 79 %	25b 82 %
2	Methyl	16c 98 %ee (<i>R</i>)	22c 71 %	---
3	Ethyl	16d >97 %ee (<i>R</i>)	---	25d 90 %
4	<i>n</i> -Propyl	16e 98 %ee (<i>R</i>)	22e 58 %	---
5	<i>n</i> -Butyl	16f >98 %ee (<i>R</i>)	22f 79 %	25f 49 %
6	<i>n</i> -Undecyl	16g >98 %ee (<i>R</i>)	22g 96 %	25g 73 %

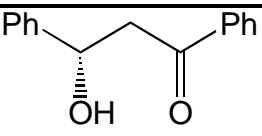
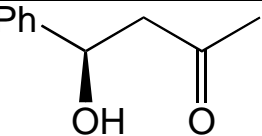
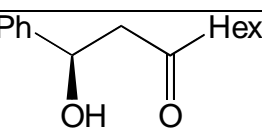
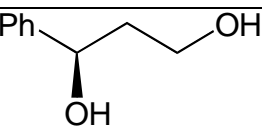
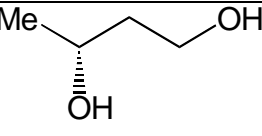
a) Induktion bestimmt an den entsprechenden Enaminen **14**.

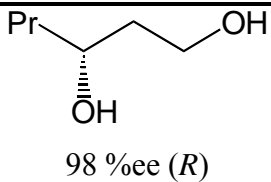
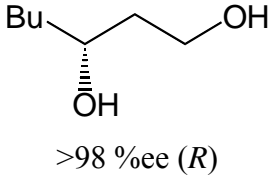
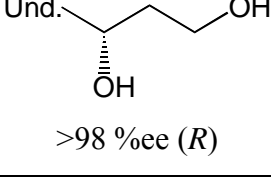
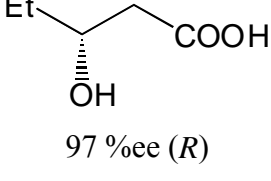
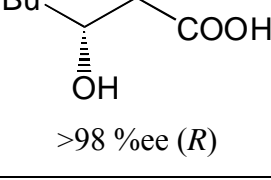
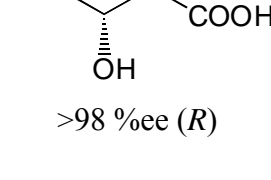
Ebenso wie die β -silylierten Ketone **5a**, **7a**, **9a** lassen sich auch die silylierten Alkohole **20** und Säuren **23** in die entsprechenden 1,3-Diole **22** und β -Hydroxysäuren **25** überführen. Die Reinigung erfolgt nach Filtrieren, Ausethern und Trocknen bei den Diolen **22** über eine Mikro- oder Kugelrohrdestillation und bei den Hydroxysäuren **25** über Umkristallisieren, Destillieren oder HPLC. Ein Großteil der Verluste an Ausbeute sind wahrscheinlich auf die aufwendige Aufarbeitung zurückzuführen.

6.1.3 Bestimmung der absoluten Konfiguration der Alkohole anhand der Drehwerte

Abschließend werden die Drehwerte der nach der oxidativen Desilylierung entstandenen Alkohole mit Literaturwerten verglichen, um zum einen die absolute Konfiguration zu bestimmen und zum anderen die Enantiomerenüberschüsse, die aus den ^{13}C -NMR-Spektren der Enamine **14** oder der Acetale **6a**, **8a**, **10a** stammen, zu bestätigen.

Tabelle 52 Vergleich gemessener Drehwerte der Hydroxyverbindungen mit Literaturwerten.

Nr.	Formel & Ind. ^{a)}	Drehwerte
5d	 86 %ee (<i>S</i>)	Gef.: $[\alpha]_{\text{D}} = -30.0^\circ$ ($c = 1.04$ in MeOH) Lit.: $[\alpha]_{\text{D}} = -32.5^\circ$ ($c = 0.4$ in MeOH; (<i>S</i>)) ¹⁰⁰
7o	 82 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_{\text{D}} = +70.4$ ($c = 1.12$ in CHCl_3) Lit.: $[\alpha]_{\text{D}} = -67.8^\circ$ ($c = 0.14$ in CHCl_3 ; (<i>S</i>)) ¹⁰¹ Lit.: $[\alpha]_{\text{D}} = -43.5^\circ$ ($c = 0.015$ in CHCl_3 ; (<i>S</i>)) ¹⁰²
9l	 95 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_{\text{D}} = +37.4^\circ$ ($c = 1.46$ in CH_2Cl_2) Lit.: kein Drehwert
22b	 95 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_{\text{D}} = +62.1^\circ$ ($c = 1.30$ in CHCl_3) Lit.: $[\alpha]_{\text{D}} = +63.0^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹⁰³
22c	 (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_{\text{D}} = -22.7^\circ$ ($c = 1.0$ in Ethanol) Lit.: $[\alpha]_{\text{D}} = -29.0^\circ$ ($c = 1.0$ in Ethanol) ¹⁰⁴

Nr.	Formel & Ind. ^{a)}	Drehwerte
22e	 98 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_D = -10.8^\circ$ ($c = 1.60$ in Ethanol) Lit.: $[\alpha]_D = -10.5^\circ$ ($c = 1.45$ in Ethanol; (<i>R</i>)) ¹⁰⁵
22f	 >98 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_D = -1.67^\circ$ ($c = 1.20$ in CHCl_3) Lit.: $[\alpha]_D = -1.94^\circ$ ($c = 1.64$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹⁰⁶ Lit.: $[\alpha]_D = +9.60^\circ$ ($c = 5$ in Ethanol; (<i>S</i>)) ¹⁰⁷
22g	 >98 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_D = -4.23^\circ$ ($c = 1.89$ in Ethanol) Lit.: $[\alpha]_D = +3.50^\circ$ ($c = 1.8$ in Ethanol; (<i>S</i>)) ¹⁰⁸
25d	 97 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_D = -33.1^\circ$ ($c = 1.13$ in CHCl_3) Lit.: $[\alpha]_D = -37.6^\circ$ ($c = 1.25$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹⁰⁹ Lit.: $[\alpha]_D = -37.2^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹¹⁰
25f	 >98 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_D = -23.1^\circ$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2) Lit.: kein Drehwert
25g	 >98 %ee (<i>R</i>)	Gef.: $[\alpha]_D = -16.3^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3) Lit.: $[\alpha]_D = -16.0^\circ$ ($c = 2$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹¹¹ Lit.: $[\alpha]_D = -15.5^\circ$ ($c = 0.68$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹¹² Lit.: $[\alpha]_D = -16.2^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹¹³ Lit.: $[\alpha]_D = -16.2^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3 ; (<i>R</i>)) ¹⁷

a) Die Werte für den Enantiomerenüberschuss stammen aus den ^{13}C -NMR-Spektren der Enamine **14** und Acetale **6a**, **8a**, **10a**.

Anhand der Literaturdrehwerte lässt sich jeweils die absolute Konfiguration der Alkohole eindeutig bestimmen. Die sehr gute Übereinstimmung der gemessenen Drehwerte mit den Literaturdaten bestätigen die angegebenen Enantiomerenüberschüsse.

7 Zusammenfassung

7.1 Zusammenstellung von ^{13}C -NMR-Verschiebungen verschiedener 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen

Tabelle 53 ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Allyl-Kohlenstoffatome von verschiedenen 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen in d_8 -THF.

Struktur	Verbindung	Temp.	C1	C2	C3	C2-C3
	Li-36 ⁹⁶	0 °C	85.8 ^{a)} (115.2) ^{b)}	135.6	49.7	85.9
	K-13a	0 °C	90.6	130.9	42.1	88.8
	K-13c	0 °C	100.7	126.6	42.5	84.1
	Li-13d ⁹⁵	-10 °C	114.4	135.3	(73.0) ^{c)}	---
	Li-4d	0 °C	105.1	124.6	57.3	67.3
	Li-13b	0 °C	108.2	124.4	69.3	55.1
	Li-4b ⁶⁵	-70 °C	106.3	120.0	87.6	32.4

a) von Uwe Beyer⁹⁶ als *endo* eingestuft; b) von Uwe Beyer⁹⁶ als *exo* eingestuft; c) von Christine Fröhlich⁹⁵ als unsichere Zuordnung eingestuft.

In Tabelle 53 werden die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Allyl-Kohlenstoffatome von verschiedenen 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen in d_8 -THF einander gegenüber gestellt. Die Tabelle ist nach zunehmender Tieffeldverschiebung am C3-Atom sortiert. Unter der Annahme, dass in d_8 -THF eine 3-Metall-Enamin-Struktur vorliegt, konzentriert sich die negative Ladung auf das C3-Atom. Das Signal des C3-Atoms reagiert daher am empfindlichsten

auf Änderungen der Elektronendichte. Unter der vereinfachten Annahme, dass die chemische Verschiebung eine Funktion der Elektronendichte ist,⁸⁶ und dass eine Tieffeldverschiebung mit einer Elektronendichteabnahme einhergeht,⁸⁶ ist die Tabelle 53 nach abnehmender Elektronendichte am C3-Atom sortiert.

Einfache Strukturvergleiche bestätigen die obigen Angaben. Die rein aliphatischen Verbindungen **Li-36**, **K-13a** und **Li-13d** sollten elektronenreicher sein als die phenylstabilisierten **Li-4d**, **Li-13c** und **Li-4b**. Durch den positiven induktiven Effekt sollte die 1-ethylsubstituierte Verbindung **Li-36** elektronenreicher als die in 1-Position unsubstituierte Verbindung **Li-13d** und die 1-hexylsubstituierte Verbindung **Li-4d** elektronenreicher als **Li-13b** oder gar als die 1,3-diphenylsubstituierte Verbindung **Li-4b** sein. Gerade der Vergleich der 3-phenylsubstituierten Enamine **Li-4b** gegen **Li-4d** zeigt den Einfluss des elektronenschiebenden gegen den elektronenziehenden Substituenten in 1-Position; obwohl sich in beiden Verbindungen identische Substituenten am C3-Atom befinden, differieren die chemischen Verschiebungen um 30 ppm. Die chemische Verschiebung des C3-Atoms erweist sich also als eine sehr empfindliche Sonde für die Elektronendichte am C3-Atom.

Auffällig ist, dass fast gegenläufig zur Tieffeldverschiebung an C3 eine Hochfeldverschiebung an C2 zu beobachten ist. Die Differenz aus den Signalen C2 und C3 könnte ein Maß für die Delokalisierung der negativen Ladung im Allylsystem sein. Bei einer Differenz von größer 80 läge daher eine 3-metallierte Enaminstruktur vor, während bei einer Differenz von kleiner 60 die Metallverbindung einen stärkeren 1-Aminoallylanionen-Charakter besitzt. Wie im folgenden Kapitel beschrieben, deckt sich diese Aussage mit den Ergebnissen aus der Untersuchung der Kopplungskonstanten.

7.2 Zusammenstellung von Kopplungskonstanten verschiedener 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen

Tabelle 54 Vergleich der Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H2-H3}}$ verschieden substituierter 1-Aminoallylmetall-Verbindungen in $\text{d}_8\text{-THF}$.

Struktur	Verbindung	Temp.	$^3J_{\text{H2-H3}}$ [Hz]	
	K-42b ⁷⁴	-35 °C	9.1	14.8
	K-44 ⁷⁴	-40 °C	8.8	14.4
	K-13a	0 °C	11.7	11.8
	Li-36 ⁹⁶	-80 °C	11.8	
	Li-45 ⁹⁵	25 °C	13.7	
	Li-13d ⁹⁵	-10 °C	12.3	
	Li-4d	-20 °C	11.8	
	Li-42a ¹¹⁴	25 °C	13.0	
	Li-13b	0 °C	12.4	
	Li-43 ⁶⁵	29 °C	13.5	
	Li-4b ⁶⁵	28 °C	13.5	

In Tabelle 54 werden die Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H2-H3}}$ ähnlich substituierter 1-Aminoallylmetall-Verbindungen einander gegenübergestellt. Dabei fällt auf, dass die Kopplungskonstanten der SMP-substituierten 1-Aminoallylmetall-Verbindungen bis auf eine Ausnahme (Verbindung **Li-4b**) immer kleiner sind als die trans-Kopplungskonstanten der nicht-SMP-substituierten Verbindungen.

Da die Kopplungskonstante eine Funktion des Diederwinkels ist (Karplus-Kurve), weist eine kleinere Kopplungskonstante auf einen kleineren Diederwinkel zwischen H2 und H3 hin. Bei den nicht-SMP-substituierten Aminoallylmetall-Verbindungen ist davon auszugehen, dass sich ein sauberes Allylanion mit Diederwinkeln von annähernd 0 ° bzw. 180 ° bildet. Dies wird in den nicht-SMP-substituierten Kaliumverbindungen **K-42b** und **K-44** durch die deutlich unterschiedlich großen Kopplungskonstanten demonstriert. Die SMP-substituierte Kaliumverbindung **K-13b** zeigt dagegen zwei annähernd gleichgroße Kopplungskonstanten. Dies bedeutet zumindest, dass das Metallion, das sich ursprünglich über oder unter der Allylebene befand, durch die interne Komplexierung durch den Methoxyhenkel des SMP's in etwa in die Allylebene gezwungen wird. Wahrscheinlich ist damit auch eine Umhybridisierung des C3-Atoms von sp^2 -Charakter zum sp^3 -Charakter verbunden. Dies bedeutet, dass in den nicht-SMP-substituierten 1-Aminoallylmetall-Verbindungen eher ein delokalisiertes Aminoallylanion vorliegt, während in den SMP-substituierten 1-Aminoallylmetall-Verbindungen eher ein lokalisiertes 3-Metall-Enamin vorliegt.

Ein Vergleich der Kopplungskonstanten von **Li-4d** und **Li-13b** mit **Li-4b** zeigt, dass mit abnehmender Elektronendichte das Kation wieder über oder unter die Allylebene wandert. Dies erklärt auch den Umstand, dass bei NMR-spektroskopischen Untersuchungen von **Li-4b** ein Gleichgewicht von zwei Epimeren (bei (*S,S*)-**Li-4b** liegt das Lithiumion unterhalb der Allylebene und bei (*R,S*)-**Li-4b** liegt das Lithiumion oberhalb der Allylebene) beobachtet wurde,⁶⁵ bei allen anderen SMP-substituierten Metallverbindungen konnte ein solches Gleichgewicht jedoch nicht nachgewiesen werden.

7.3 Zusammenhang zwischen Struktur und Induktion der 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen

Tabelle 55 Vergleich der Enantiomerenüberschüsse verschiedener β -Silylketone unter jeweils gleichen Reaktionsbedingungen.

Reaktionsbedingung der Silylierung: $\text{Li}^+/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$			Reaktionsbedingung der Silylierung: $\text{K}^+/\text{TBME}/-78^\circ\text{C}$		
	39a	29 %ee (<i>R</i>) ^{a)}			
	39b	59 %ee (<i>S</i>) ^{a)}			
	40	≥ 98 %ee (<i>S</i>) ^{a)}			
	39c	≥ 98 %ee (<i>S</i>) ^{a)}			
	30	95 %ee (<i>S</i>) ^{b)}		30	93 %ee (<i>S</i>)
	14j	64 %ee (<i>S</i>) ^{c)}		14j	95 %ee (<i>S</i>)
	7b	2 %ee (<i>S</i>)		7b	80 %ee (<i>R</i>)
	9b	48 %ee (<i>S</i>)		9b	75 %ee (<i>R</i>)
	34a	53 %ee (<i>S</i>)		34a	88 %ee (<i>R</i>) ^{d)}
	5b	56 %ee (<i>S</i>)		5b	82 %ee (<i>S</i>)

a) von Uwe Beyer⁹⁶ synthetisiert; b) von Christine Fröhlich⁹⁵ synthetisiert; c) $\text{Li}^+/\text{TBME}/\text{HMPT}/-78^\circ\text{C}$; d) von Ludger Santowski⁹³ synthetisiert.

In Tabelle 55 werden die Stereoselektivitäten der Silylierung verschiedener 1-Aminoallylmetall-Verbindungen mit TMSCl unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen miteinander verglichen. Wie aus der Tabelle 55 zu entnehmen, ist die Stereoselektivität der Silylierung der 1-Aminoallyllithium-Verbindung ein sensibler Indikator für den elektronischen Charakter am C3-Atom.

Eine hohe und stark lokalisierte Elektronendichte am C3-Atom, wie in den entsprechenden rein aliphatischen 1-Aminoallyllithium-Verbindungen der Carbonylverbindungen **40**, **39c** und **30**, sorgt für einen engen Lithium-Kohlenstoff-Kontakt. Das Lithiumion wird hervorragend intern komplexiert, so dass die externe Komplexierung durch THF eine untergeordnete Rolle spielt. Die elektrophile Substitution mit TMSCl erfolgt mit sehr hoher Stereoselektivität unter Inversion am C3-Atom.

Trotz einer hohen Ladungsdichte am C3-Atom kann die Stereoselektivität durch sterische Hinderung am C3-Atom beeinträchtigt werden. Bei den Lithiumverbindungen **39a**, **39b** und **14j** blockieren sterisch anspruchsvolle Substituenten am C3-Atom die inverse Angriffsrichtung des Elektrophils und begünstigen dadurch den retentiven Angriff, wodurch sich die Induktion verschlechtert.

Ein Acceptor-Substituent, wie die Phenylgruppe, in 3-Position verringert die Ladungsdichte im Allylsystem und führt zu einer besseren Delokalisierung der Ladung, wodurch der Metall-C3-Kohlenstoff-Kontakt gelockert wird. Dadurch wird die interne Komplexierung des Lithiumions geschwächt und die externe Komplexierung durch THF gewinnt an Bedeutung. Dies hat einen dramatischen Einfluss auf den Reaktionspfad der elektrophilen Substitution. Durch den geringeren Metall-C3-Kohlenstoff-Kontakt wird entweder der retentive Angriff des Elektrophils begünstigt, oder wie in Kapitel 4.1.1 und 4.2.4 erläutert, durch die externe Komplexierung mit THF die epimere 1-Aminoallylmetall-Verbindung stabilisiert, die bei einem inversen Angriff des Elektrophils zur entgegengesetzten Konfiguration am C3-Atom führt.

Bei dem schlechter komplexierbaren Kaliumion und dem schlechteren Komplexligand TBME wird der Metall-C3-Kohlenstoff-Kontakt weit weniger durch externe Solvation geschwächt. Daher entsteht auch bei den elektronenarmen 1-Aminoallylkalium-Verbindungen unter den Reaktionsbedingungen $K^+/TBME/-78^\circ C$ das erwartete Inversionsprodukt in hohen Enantio-merenausbeuten. Eine Ausnahme bildet die sehr elektronenarme und gut delokalisierte 1,3-Diphenylallyl-Kaliumverbindung **K-4b**, bei der das β -silylierte Keton **5b** mit derselben Konfiguration am C3-Atom wie aus der entsprechenden Lithiumverbindung **Li-4b** entsteht.

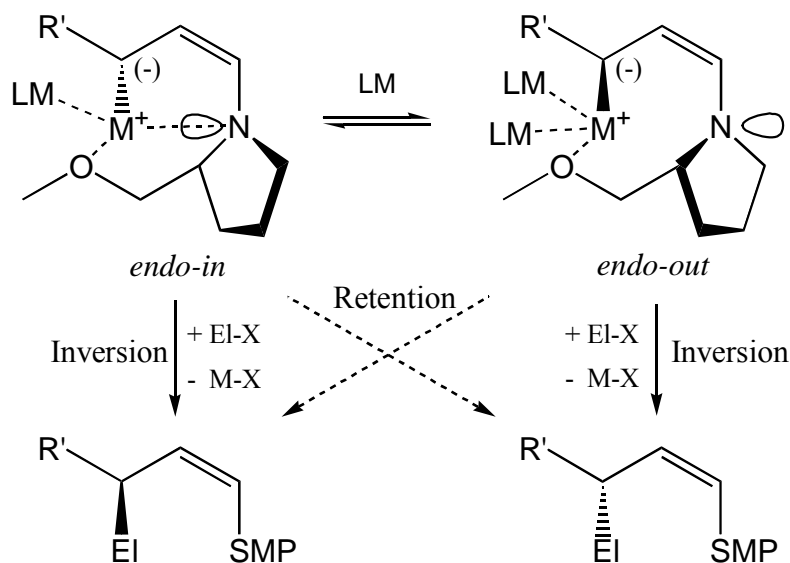


Abbildung 30 Selektivität der elektrophilen Substitution an 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen.

Zusammengefasst ergeben die Versuchsergebnisse zur Induktion der elektrophilen Substitution mit TMSCl in Tabelle 55 ein einheitliches Bild der Stereoselektivität in Abhängigkeit vom Metall-Kohlenstoff-Kontakt zum C3-Atom.

- Eine hohe Ladungsdichte am C3-Atom und/oder ein schlecht komplexierendes Lösungsmittel verursachen einen festen Metall-Kohlenstoff-Kontakt, der eine Stabilisierung der *endo-in*-Struktur der 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindung bewirkt, die mit einem Elektrophil stereoselektiv unter Inversion reagiert.
- Eine niedrige Ladungsdichte am C3-Atom und/oder ein gut komplexierendes Lösungsmittel bewirken einen lockeren Metall-Kohlenstoff-Kontakt. Dieser begünstigt entweder den retentiven Angriff auf die *endo-in*-Struktur der 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindung oder stabilisiert die *endo-out*-Struktur, die mit einem Elektrophil stereoselektiv unter Inversion reagiert. Sowohl der retentive Angriff auf die *endo-in*-Struktur als auch der inverse Angriff auf die *endo-out*-Struktur ergeben die entgegengesetzte Konfiguration am C3-Atom wie der inverse Angriff auf die *endo-in*-Struktur.
- Neben den elektronischen Eigenschaften der Metallverbindung sind auch die sterischen Eigenschaften des 1-Aminoallylmetalls und des Elektrophils bei der Stereoselektivität der elektrophilen Substitution zu berücksichtigen. Die Höhe der Induktion hängt somit nicht nur von dem Gleichgewicht verschiedener Epimere der 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindung, sondern auch von der Polarisierbarkeit und dem sterischen Anspruch des Elektrophils ab.

7.4 Resümee

Konzept der Silylierung und anschließenden oxidativen Desilylierung

Die direkte enantioselektive Erzeugung von chiralen Aldolen ist oft mit Problemen verbunden oder gar nicht möglich. Daher soll ein neuer Syntheseweg zu chiralen Aldolen über eine formale enantioselektive Bildung einer C-O-Bindung aus einem Homoenolat-Equivalent und einem „Hydroxyalkation“ untersucht werden.

Als Homoenolat-Equivalent fungieren 1-Aminoallyllithium-Verbindungen, die unter hoher Regioselektivität und hoher Stereoselektivität silyliert werden sollen. Die dabei entstandenen chiralen β -Silylketone sollen nach oxidativer Desilylierung chirale Aldole liefern.

Ein entscheidender Nachteil dieses ursprünglichen Konzepts ist, dass für jedes Substitutionsmuster eine eigene Aminoallylverbindung synthetisiert werden muss und dass für jedes Substitutionsmuster die Silylierungsreaktion individuell bezüglich Stereoselektivität und Ausbeute optimiert werden muss.

Dieser Mangel konnte sehr wirkungsvoll behoben werden, indem vom unsubstituierten Grundkörper ausgehend beide Bindungen am C3-Atom eingeführt werden, zuerst nach der Deprotonierung die C-Si-Bindung und dann nach nun sogar erleichterter Deprotonierung die C-C-Bindung. Da in beiden Reaktionsschritten die Angriffsrichtung des Elektrophils erhalten bleibt und der ursprüngliche Reaktionsweg nach wie vor offen ist, lassen sich nun prinzipiell beide Epimere der β -Silylaldehyde erhalten (Chronoselektivität).

Nach diesem Konzept lassen sich aus der Kombination aus Silylierung und anschließender Alkylierung des Allyl-SMP's **3a** und der anschließenden oxidativen Desilylierung aus einer einfachen Ausgangsverbindung eine ganze Bibliothek chiraler Aldolverbindungen darstellen.

Optimierung der Silylierung

Dimethylphenylchlorsilan erweist sich als ein sehr gutes Elektrophil für die elektrophile Substitution an 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen. Die Reaktionen verlaufen mit hohen chemischen Ausbeuten und zum Teil sehr hohen Induktionen. Durch den größeren sterischen Anspruch reagiert DMPSCl sogar stereoselektiver als so gute Elektrophile wie Trimethylchlorsilan oder Halogenalkane.

Durch individuelle Optimierung des Gegenions, des Lösungsmittels und der Temperatur sind bei Silylierung der 3-phenylsubstituierten Allylamine **2b**, **2c**, **2d** und **3b** beide optische Antipoden der β -silylierten Carbonylverbindungen **5b**, **7b**, **9b** und **14b** in hohen Enantiomerausbeuten dargestellt worden.

Bei dem Cinnamylamin **2b** konnte erstmals bei der elektrophilen Substitution phenylstabilisierter, metallierter Enamine der 1-Angriff (S_E' -Mechanismus) nachgewiesen werden.

Bei dem 1-Hexyl-3-phenylallylamin **2d** konnte erstmals als Konkurrenzreaktion zur Deprotonierung in 1-Position die Deprotonierung in 3-Position nachgewiesen werden, die zur Bildung der Vinylolithium-Verbindung **Li-4d-B** führt, deren Abfangreaktionen mit Elektrophilen zu den in 3-Position substituierten Allylaminen **12** führen.

Besonders erfolgreich verlief die Metallierung von Allyl-SMP **3a** mit anschließender Silylierung mit DMPSCl in 3-Position und einer zweiten Metallierung mit anschließender Alkylierung in 3-Position. Bei geeigneten Elektrophilen sind hierbei sehr hohe Induktionen bei guten Ausbeuten zu erzielen. Das diffizile Zusammenspiel von der Art des Gegenions, der Polarität des Lösungsmittels, der Art der Abgangsgruppe, des sterischen Anspruchs des Nukleophils und des Elektrophils, der Härte des Elektrophils und der Temperatur auf die Regio- und Stereoselektivität der Alkylierung der 3-silylierten 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindung **13c** ist in dieser Arbeit intensiv untersucht worden. Die optischen Antipoden der β -Silylaldehyde sind, wie exemplarisch gezeigt, durch Vertauschen der Reihenfolge (erst Alkylieren, dann Silylieren) oder durch Transmetallierung der entsprechenden stannylierten Enamine **27** darstellbar. Die Reaktionssequenz führt zu einer Reihe bisher nicht bekannter chiraler β -Silylaldehyde **16**, die zum Teil zu den entsprechenden chiralen β -Silylcarbonsäuren **23** und γ -Silylalkoholen **20** umgesetzt wurden.

Die oxidative Desilylierung verlief in allen Fällen unter Erhalt der Stereoinformation und in hohen Ausbeuten. In der vorliegenden Arbeit ist eine ganze Bibliothek hoch chiraler, in α -Position unsubstituierter Aldolverbindungen dargestellt worden.

NMR-spektroskopische Untersuchungen der 1-Aminoallylmetall-Verbindungen

In dieser Arbeit entstanden eine Reihe sehr sauberer bisher nicht untersuchter NMR-Spektren von 1-Aminoallylmetall-Verbindungen. Die NMR-Untersuchungen der 3-phenylsubstituierten Metallverbindungen **4d** und **13b** zeigten eine Koaleszenz der *meta*- und *ortho*-CH-Gruppen.

Die eingeschränkte Rotation des Phenylrings beruht vermutlich auf einem Kontakt zwischen dem Lithiumion und dem *ortho*-Kohlenstoffatom. Eine solche Komplexierung des Lithiumions durch den Phenylring ist bereits bei Benzylolithium-Verbindungen beobachtet worden. Aus diesem Verhalten heraus ähneln die phenylsubstituierten 1-Aminoallyllithium-Verbindungen eher Benzylolithium- als Allyllithium-Verbindungen.

Die 1-SMP-Allylkalium-Verbindung **13a** zeigte nicht die für 1-Aminoallylanionen typische *cis/trans*-Aufspaltung der Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H2-H3}}$ und $^3J_{\text{H2-H3'}}$. Daraus ergibt sich, dass sich das Metallion nicht, wie typisch für 1-Aminoallylmetall-Verbindungen, oberhalb oder unterhalb der Allylebene befindet, sondern durch den Methoxyhenkel des SMP's in die Allylebene gezwungen wird. Wahrscheinlich ist damit auch eine Umhybridisierung des C3-Atoms vom sp^2 -Charakter zum sp^3 -Charakter verbunden. Ein Vergleich von verschiedenen nicht-SMP-substituierten mit SMP-substituierten 1-Aminoallylmetall-Verbindungen zeigte, dass in den nicht-SMP-substituierten 1-Aminoallylmetall-Verbindungen ein delokalisiertes 1-Aminoallylanion vorliegt, während in den SMP-substituierten 1-Aminoallylmetall-Verbindungen eher ein lokalisiertes 3-Metall-Enamin vorliegt.

Der Überblick

Durch die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der 1-Aminoallylmetall-Verbindungen und der großen Anzahl an Optimierungsversuchen zur elektrophilen Substitution konnte das Verständnis über die Abhängigkeit der Reaktivität von den Substrateigenschaften und den Reaktionsparametern durch die vorliegende Arbeit vertieft werden. Als Abschluss der Untersuchungen entstand in Kombination mit früheren Arbeiten ein einheitliches Modell über die Anwendungsbreite und Eigenschaften der 1-SMP-Aminoallylmetall-Verbindungen als chirale Homoenolatäquivalente.

8 Experimenteller Teil

8.1 Apparative Angaben

NMR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wird folgendes Spektrometer eingesetzt:

a) Bruker AM 400: 400 MHz ^1H -NMR-Spektren und 100 MHz ^{13}C -NMR-Spektren

Als Lösungsmittel dienen $[\text{D}_1]$ -Chloroform und $[\text{D}_6]$ -Benzol. Im Allgemeinen wird Tetramethylsilan als interner Standard zugesetzt. Die Angabe der chemischen Verschiebung wird als δ -Wert in ppm angegeben. Die Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale erfolgt mit Hilfe der DEPT- bzw. PENDANT-Pulssequenz. Die Kopplungsmuster der ^1H -NMR-Spektren werden nach 1. Ordnung ausgewertet und zur Bezeichnung der Multiplizität der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, m = Multiplett, m_c = zentriertes Multiplett, CH_{arom} = Phenylprotonen, $\text{CH}_{m/o}$ = *meta*- und *ortho*-C, CH_p = *para*-C und C_i = *ipso*-C.

Gaschromatographie (analytisch)

Varian Aerograph 1400, Carlo-Erba Fractovap 2900, 10 m Kapillarsäule, 0.3 mm Durchmesser, stationäre Phase: Dimethylpolysiloxan (OV 101)

HPLC

Gynkotek Modell 480, Säule $L = 25\text{cm}$, $\text{Id} = 8\text{ mm}$, stationäre Phase: LiChrosorb(RP)18($17\mu\text{m}$), Knauer Differentialrefraktometer, Knauer UV-Photometer, Spectraphysic 8700, Zeiss DM2 DLC UV-Photometer, Knauer HPLC.64, UV Serva Chromatocord.

Elementaranalyse

Heareus-Mikro-U-Elementaranalysator, Carlo-Erba Elementaranalysator 1104

Massenspektren

Varian MAT 311 A, Ionisierungspotential 70 eV

Kugelrohrdestillation

Es wird ein Kugelrohrföfen der Firma Büchi verwendet. Die angegebenen Siedetemperaturen sind ebenso wie die angegebenen Destillationsdrücke als Näherungswerte anzusehen und liegen nach Angaben des Herstellers etwa 20 °C über den tatsächlichen Siedetemperaturen der Substanzen.

8.2 Reagenzien und Lösungsmittel

Schutzgas

Für alle Versuche, die unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß ausgeführt werden, wird als Schutzgas Argon (99 %, Fa Messer Griesheim) verwendet, das zur Trocknung über ein 1 m langes Rohr, das mit CaCl_2 gefüllt ist, geleitet wird.

Tetrahydrofuran (THF)

THF wird mehrere Tage über KOH aufbewahrt. Anschließend wird es dekantiert und über frischem KOH 8 h unter Rückfluss gekocht. Es wird abdestilliert und über in Scheiben geschnittenes Natrium unter Rückfluss gekocht. Nach Blaufärbung des als Indikator zugesetzten Benzophenons wird das THF in eine braune Flasche abdestilliert und unter Schutzgas über eingepresstem Natriumdraht aufbewahrt.

Diethylether; *tert*-Butylmethylether (TBME)

Diethylether und TBME werden wie THF getrocknet.

n-Pentan

Pentan wird nacheinander mit kleinen Mengen konz. H_2SO_4 , Wasser, 2 %iger Natronlauge und wieder Wasser ausgeschüttelt. Anschließend wird das so gereinigte Pentan über KOH 6 h unter Rückfluss gekocht und schließlich abdestilliert. Die Aufbewahrung erfolgt unter eingepresstem Natriumdraht unter Schutzgas.

Benzol, Toluol

Zur Entfernung von Thiophen wird Benzol bzw. Toluol mehrmals mit konzentrierter Schwefelsäure ausgeschüttelt und, bis sich diese nur noch schwach gelb färbt. Anschließend wird destilliert und über Natriumdraht unter Argon aufbewahrt.

d₆-Benzol

d₆-Benzol wird über Molekularsieb 3 Å getrocknet und unter Argon aufbewahrt.

Butyllithium (*t*-BuLi, *n*-BuLi, *s*-BuLi)

t-Butyllithium stammt von der Metallgesellschaft Frankfurt und wird als eine etwa 1.4-molare Lösung in Pentan bezogen. Die Aufbewahrung erfolgt in braunen Flaschen unter Schutzgas. Der genaue Gehalt wird durch Titration¹¹⁵ gegen Phenyllessigsäure bestimmt.

Kalium-*tert*-butanolat (KOT)

Kalium-*tert*-butanolat wird in einem 100 ml-Zweihalskolben bei 80 °C auf dem Ölbad und im Ölpumpenvakuum gerührt. Nach ca. 8 h ist der Trocknungsvorgang beendet. Die Aufbewahrung erfolgt unter Argon.

Kieselgel, Aluminiumoxid

Für die Säulenchromatographie wird Kieselgel S (pH = 7, Korngröße 0.063 bis 0.2 mm) der Firma J.T.Baker und Aluminiumoxid aktiviert (neutral, 50-200 micron) der Firma Janssen Chimica benutzt.

Lithiumbromid

Lithiumbromid wird in einem 50 ml Zweihalskolben 8 h bei 100 °C am Ölpumpenvakuum gerührt und unter Argon aufbewahrt.

Benzaldehyd, Zimtaldehyd

Die eingesetzten Aldehyde werden über eine Vigreux-Kolonne destilliert und unter Argon aufbewahrt.

(*L*)-Prolin

(*L*)-Prolin wird von der Fa. Degussa AG, Wolfgang, bezogen und vor der Verwendung eine Woche im Exsikkator über Kieselgel getrocknet.

8.3 Darstellung der Allylamine

8.3.1.1 (S)-(2)-Methoxymethylpyrrolidin SMP (1)

2.5 l absolutes THF werden in einem 4 l-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, KPG-Rührer und 1.5 mol (55.25 g) LiAlH_4 kurz zum Sieden erhitzt. Der Heizpilz wird entfernt und unter Rühren werden innerhalb 1 h portionsweise 1 mol (115.13 g) *L*-Prolin zugegeben, wobei das THF leicht sieden sollte. Die Reaktionsmischung wird 1 h erhitzt, anschließend über einen Tropftrichter vorsichtig 28 g KOH in 112 ml H_2O zugefügt und 15 min gekocht. Die weiße Suspension wird heiß abgesaugt, der Rückstand mit 250 ml THF gewaschen und anschließend 1 h mit 1.5 l kochendem THF ausgezogen.

Die vereinigten Filtrate werden im Rotationsverdampfer bei Wasserstrahlvakuum vom Lösungsmittel befreit (Wasserbadtemperatur: 20 °C). Der hellgelbe, ölige Rückstand wird in einem 1 l-Einhalskolben bei 0 °C innerhalb 1 h mit Ameisensäuremethylester (80 ml) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wird der überschüssige Ester und das entstandene Methanol zuerst im Wasserstrahlvakuum und dann im Ölpumpenvakuum abgezogen.

Der je nach Schichtdicke rotgrüne Rückstand wird in einem 4 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter in 1.5 l absolutem THF gelöst und auf -50 °C abgekühlt. Nun wird nacheinander 1.3 mol (184.5 g) Methyljodid und 1.2 mol (28.8 g) NaH zugegeben und innerhalb von 3 h langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt (Wasserstoffentwicklung!). Es wird noch 15 min zum Sieden erhitzt und anschließend mit einem Büchnertrichter abgenutscht. Das Filtrat wird in einem 2 l-Einhalskolben mit wässriger KOH-Lösung (150 g KOH in 1 l Wasser) versetzt und 5 h refluxiert. Nach zwölfstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Verseifungslauge in einem 2 l-Perforator 3 Tage mit Diethylether extrahiert und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet.

Nach Abziehen des Ethers im Wasserstrahlvakuum am Rotationsverdampfer wird der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert.

Darstellung: 1000 mmol-Ansatz

Reinigung: Vigreuxkolonne

Produkt: 71 % (82 g = 710 mmol) farblose, klare, nach Amin riechende Flüssigkeit
 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}$ $M_r = 115.18 \text{ g/mol}$ Sdp. = 42-48 °C (10 mbar)

CHN: ber.: 62.57 % C 11.38 % H 12.16 % N
gef.: 61.31 % C 11.55 % H 11.85 % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -3.27^\circ$ (neat)
Lit.: $[\alpha]_D = -3^\circ \rightarrow -4^\circ$ (neat) Merck-Katalog
Lit.: ³⁸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 1.25\text{-}1.39/ 1.54\text{-}1.80$ (m/ m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1.97 (s_{breit} , 1 H, NH); 2.72-2.83/ 2.84-2.92 (m/ m, 2 H, N- CH_2); 3.12-3.34 (m, 3 H, N- $\text{CH-CH}_2\text{-O}$); 3.27 (s, 3 H, O- CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 25.1$ (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 27.7 (N- CH-CH_2); 46.3 (N- CH_2); 57.5 (O- CH_3); 58.6 (N-CH); 76.1 (O- CH_2)

8.3.2 Sekundäre Allylamine

8.3.2.1 Darstellung des Allylnitrils (2a)

In einem 200 ml-Einhalskolben mit Tropftrichter werden 100 ml Diethylether und 100 mmol (13.22 g) Zimtaldehyd vorgelegt. In einem 50 ml-Kolben werden 100 mmol (11.52 g) SMP mit 10 ml Wasser versetzt und mit 4N-Salzsäure erst gegen Phenolphthalein und dann mit pH-Papier auf einen pH-Wert von 7-8 neutralisiert. In einem zweiten Kolben werden 200 mmol (13.02 g) Kaliumcyanid in 50 ml Wasser gelöst. Die beiden Lösungen werden im Tropftrichter gemischt und bei 0 °C zum Zimtaldehyd langsam zugetropft. Die Lösung wird über Nacht gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmt. Die beiden Phasen werden im Scheidetrichter getrennt, und die wässrige Phase ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das chirale Allylnitril **2a** als Rohprodukt weiterverarbeitet.

8.3.2.2 Darstellung der Allylamine (2b, c, d)

Ein 500 ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflusskühler wird mit Argon geflutet. In dem Kolben werden 120 mmol (2.92 g) Magnesiumspäne und 10 ml abs. THF vorgelegt. In den Tropftrichter werden 120 mmol (19.8 g) Bromhexan bzw. 120 mmol (18.8 g) Brombenzol und 25 ml THF gefüllt und davon 1/20stel in den Kolben getropft. Nach leichtem Erwärmen springt die Reaktion an, und es wird unter leichtem Sieden der Rest vorsichtig zugetropft. Anschließend wird noch 30 min auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird mit 70 ml THF verdünnt und der Tropftrichter mit 100 mmol Allylnitril **2a** gelöst in 80 ml THF gefüllt. Bei 0 °C wird langsam zugetropft und über Nacht gerührt. Die Lösung wird bei 0 °C mit 50 ml Ammoniumchlorid versetzt und noch 3-mal mit Wasser gewaschen. Die beiden Phasen werden im Scheidetrichter und in einer Zentrifuge getrennt. Die organische Phase wird 4 Mal mit 4N-Salzsäure gewaschen, die vereinigten organischen Phasen werden 3-mal ausgeethert. Die wässrige Phase wird mit 4N-Natronlauge alkalisch gemacht und 4 Mal ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet. Das Allylamin wird auf 2-mal im Ölpumpenvakuum über eine Kugelrohrdestille destilliert.

8.3.2.3 1-(1,3-Diphenyl-allyl)-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (2b)

Darstellung: 60 mmol Ansatz (Grignard: 70 mmol Brombenzol)

Ein 250ml Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wird mit Argon geflutet. 1.7 g (70 mmol) Magnesiumspäne werden vorgelegt und 6 ml abs. THF hinzugegeben. In den Tropftrichter kommen 11,0 g (70 mmol) Brombenzol, von dem ein Zwanzigstel zugetropft wird. Nach dem Anspringen der Reaktion wird das restliche Brombenzol mit 15 ml abs. THF verdünnt und so zugetropft, dass die Lösung warm bleibt. Anschließend wird die Lösung noch eine ½ h auf dem Wasserbad gekocht. Die Lösung wird mit 50 ml abs. THF versetzt und bei 0 °C gerührt, dazu wird das Allylnitril **2a** als Rohprodukt in 50 ml abs. THF gelöst bei 0 °C zugetropft und über Nacht gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Reinigung: Kugelrohrdestillation

Produkt: 59 % (10.9 g = 35 mmol) als gelbes Öl
 $C_{21}H_{25}NO$ $M_r = 307.43$ g/mol Sdp.: 134 °C (10^{-4} Torr)

Literatur: Lit.: ⁴²

1H -NMR ($CDCl_3$ /TMS)

δ =1.57-1.87 (m, 4 H, N-CH₂-CH₂-CH₂); 2.30/ 2.60 (dt/ dt, J 6.4/9.3 Hz/ J 6.3/ 9.0 Hz, 2 H, N-CH₂); 2.76-2.82 (m_c, 1 H, N-CH-CH₂); 3.02-3.13/ 3.34 (m/ dd, J 9.3/4.2 Hz; 2 H, O-CH₂); 3.22 (s, 3 H, O-CH₃); 4.24 (4.34) (d, J 8.2 Hz; (d, J 8.0 Hz), 1 H, N-CH-CH=CH) 6.38 (dd, J 15.8/8.2 Hz, 1 H, N-CH-CH=); 6.54 (d, J 15.4 Hz, 1 H, N-CH-CH=CH); 7.10-7.47 (m, 10 H, CH_{arom})

^{13}C -NMR ($CDCl_3$ /TMS)

Das Allylamin **2b** entsteht in einem Diastereomerenverhältnis von 92/8 (das Unterschussisomer ist in Klammern angegeben)

δ =23.6 (N-CH₂-CH₂); 28.7 (28.6) (N-CH-CH₂); 50.7 (52.8) (N-CH₂); 58.8 (58.7)/ 59.5 (60.2) (N-CH-CH₂-O-CH₃); 72.0 (69.7) (N-CH-CH=); 76.7 (76.3) (O-CH₂); 126.9/ 127.3 (127.4) (2 x CH_p); 126.3 (126.4)/ 128.2 (128.1)/ 128.3 (128.2)/128.4 (128.5) (2 x CH_{m/o}); 130.0 (129.8)/ 133.2 (132.0) (CH=CH); 137.1 (137.1)/ 142.5 (143.1) (C_i/C_i)

8.3.2.4 1-((*E*)-1-Methyl-3-phenyl-allyl)-(*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (**2c**)

Darstellung: 100 mmol-Ansatz
 (120 mmol = 50 ml Methylenmagnesiumchlorid (2.6 mol/l = 20 % in THF))

Reinigung: Vigreuxkolonne

Produkt: 68 % (16.7 g = 68 mmol) des farblosen Öls nach 2 Reaktionsschritten
 $C_{16}H_{23}NO$ $M_r = 245.36$ g/mol Sdp.: 86 °C (10^{-3} Torr)

CHN: ber.: 78.32 % C 9.45 % H 5.71 % N
 gef.: 78.13 % C 9.23 % H 5.90 % N

Literatur: ⁴²

1H -NMR ($CDCl_3$ /TMS)

Das Diastereomerenverhältnis bestimmt am olefinischen H₂-Proton beträgt 90/10. Das Unterschussisomer ist, falls erkennbar, in Klammern angegeben.

δ = 1.25 (1.31) (d, J 6.5 Hz, (d, J 6.8 Hz), 3 H, CH-CH₃); 1.66-1.84 (m, 4 H, N-CH₂-CH₂-CH₂); 2.52 (m_c, 1 H); 2.97-3.06 (m, 2 H); 3.19 (dd, J 9.37/ 7.9 Hz, 1 H); 3.20 (dd, J 9.2/4.2 Hz, 1 H); 3.39 (m_c, 1 H, CH-N(CH₂)-CH-CH₂-O); 3.27 (3.35) (s (s), 3 H, O-CH₃); 6.23 (6.28) (dd, J 15.9/7.8 Hz, (dd, J ?/8.21 Hz überlagert), 1 H, N-CH-CH); 6.45 (d, J 16.0 Hz, 1 H, Ph-CH=CH); 7.16-7.38 (m, 5 H, CH_{arom})

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CDCl}_3$)

δ = 18.4 (20.7) ($\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$); 23.8 (23.5) ($\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2$); 28.9 (28.8) ($\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2$); 51.1 (49.2) ($\text{N}-\text{CH}_2$); 58.9 (58.7)/ 59.4 (59.1)/ 60.3 ($\text{CH}-\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$); 76.9 (CH_2-O); 126.3/ 128.5 ($\text{CH}_{\text{m/o}}$); 127.2/ 129.6/ 133.9 ($\underline{\text{CH}}_{\text{p}}/\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$); 137.4 (C_i)

8.3.2.5 1-((*E*)-1-Hexyl-3-phenyl-allyl)-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (2d)

Darstellung: 100 mmol-Ansatz (Grignard: 120 mmol 1-Bromhexan)

Reinigung: Vigreuxkolonne

Produkt: 72 % (22.7 g = 72 mmol) als hellgelbes Öl
 $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}$ $M_r = 315.49$ g/mol Sdp.: 120 °C (10^{-3} Torr)

CHN: ber.: 79.95 % C 10.54 % H 4.44 % N
 gef.: 79.92 % C 10.83 % H 4.70 % N

M^+ : ber.: 315.256 g/mol
 gef.: 315.258 g/mol

Drehwert: gef: $[\alpha]_D = -30.19$ ($c = 1.31$ in CH_2Cl_2 , Diastereomerenmischung)
 Lit.: keine

 ^1H -NMR (CDCl_3/TMS)

Das Diastereomerenverhältnis bestimmt am olefinischen H₂-Proton beträgt 86/14. Die Signale des Unterschussisomers sind, soweit vorhanden, in Klammern geschrieben.

δ = 0.86 (m_c , 3 H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$); 1.18-1.36 (m, 8 H); 1.45-1.56 (m, 1 H); 1.68-1.81 (m, 6 H); 2.51-2.67 (m, 1 H); 2.98-3.05 (m, 1 H); 3.06-3.17 (m, 2 H); 3.23-3.34 (m, 1 H) ($\underline{\text{CH}}_2$)₅- $\underline{\text{CH}}-\text{N}$ -($\underline{\text{CH}}_2$)₃- $\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}}_2$); 3.27 (3.36) (s, 3 H, O-CH₃); 6.10 (6.19) (dd, J 15.8/ 8.8 (15.9/ 9.05) Hz, 1 H, $\text{CH}-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$); 6.44 (d, J 15.9 Hz, 1 H, $\text{CH}-\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 7.18-7.38 (m, 5 H, CH_{arom})

 ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CDCl}_3$)

δ = 14.1 ($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$); 22.7/ 23.9 (23.5)/ 26.6 (26.7)/ 29.0 (28.7)/ 29.4 (29.3)/ 31.8 (31.9)/ 33.4 (7 x CH_2); 51.9 (47.8) (CH_2); 58.9/ 58.9 (59.1) ($\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$); 66.4 ($\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 77.1 (CH_2); 126.3/ 128.5 ($\text{CH}_{\text{m/o}}$); 127.2 (CH_p); 131.6/ 131.6 ($\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$); 137.5 (C_i)

 ^{13}C -NMR ($\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$)

δ = 14.3 (14.3) ($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$); 23.1 (23.1)/ 24.2 (24.0)/ 27.0 (26.8)/ 29.4 (29.3)/ 30.0 (29.8)/ 32.3 (32.3)/ 34.0 (35.0) (7 x CH_2); 52.0 (47.1) ($\text{N}-\text{CH}_2$); 58.7 (58.8)/ 58.9 (59.2) ($\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$); 66.1 (62.6) ($\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 77.7 (77.9) ($\text{O}-\text{CH}_2$); 118.9 (118.9) (C_i); 126.6 (126.7)/ 128.8 (128.8) ($\text{C}_{\text{m/o}}$); 127.4 (CH_p); 131.5/ 132.2 (132.8) ($\text{CH}=\text{CH}$)

8.3.3 Primäre Allylamine

8.3.3.1 (-)-1-Allyl-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (3a)

In einem 250 ml Einhalskolben werden 40 ml abs. THF vorgelegt und mit 110 mmol (2.6 g) Natriumhydrid versetzt. Auf den Kolben werden ein Tropftrichter und ein Blasenähler gesetzt, die Apparatur evakuiert, mit Argon geflutet und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. In dem Tropftrichter werden 100 mmol (11.5 g) SMP (**1**) mit 10 ml abs. THF gemischt und zugetropft. Die Lösung wird auf RT erwärmt. Anschließend werden im Tropftrichter 105 mmol (12.7 g) Allylbromid mit 20 ml abs. THF gemischt und innerhalb 1 h bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und solange gerührt bis kein Wasserstoff mehr entweicht.

Die weiße Emulsion wird auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit eiskaltem Wasser hydrolysiert und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Lösung wird 3-mal ausgeethert und einmal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. (Zur weiteren Reinigung können die vereinigten organischen Phasen mit 4N-Salzsäure gewaschen werden, wobei die Aminkomponenten in die wässrige Phase wechseln. Die saure wässrige Phase wird wieder ausgeethert und anschließend mit festem Kaliumhydroxid basisch gemacht und wiederum ausgeethert.) Die Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und über eine kleine Vigreuxkolonne destilliert.

Darstellung: 100 mmol-Ansatz (105 mmol Allylbromid)

Reinigung: Vigreuxkolonne

Produkt: 88 % (137 g = 88 mmol) als farbloses Öl
 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$ $M_r = 155.24\text{ g/mol}$ Sdp.: $92\text{ }^{\circ}\text{C}$ (60 mbar)

CHN:	ber.:	69.63 % C	11.04 % H	9.02 % N
	gef.:	69.41 % C	10.90 % H	8.91 % N

M⁺:	ber.:	155.131 g/mol
	gef.:	155.130 g/mol

Drehwert:	gef.:	$[\alpha]_D = -72.69^{\circ}$ (neat)
	Lit.:	keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 1.59-1.80/ 1.89 (m/ m_c, 4 H, N-CH₂-CH₂-CH₂); 2.24/ 3.08 (dt/ m_c, *J* 7.4/ 9.3 Hz, 2 H, N-CH₂-CH₂); 2.61 (m_c, 1 H, N-CH); 2.94/ 3.52 (dd/ dd, *J* 13.4/ 7.5 Hz/*J* 13.4/ 5.8 Hz, 2 H, O-CH₂); 3.29/ 3.42 (dd/ dd, *J* 9.4/ 5.9 Hz/*J* 9.4/ 5.0 Hz, 2 H, N-CH₂-CH=); 3.35 (s, 3 H, CH₃); 5.08/ 5.17 (d/ dd, *J* 10.2 Hz/ *J* 17.1/ 1.5 Hz, 2 H, CH₂=); 5.93 (m_c, 1 H, =CH-)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 22.9 (N-CH₂-CH₂); 28.5 (N-CH-CH₂); 54.5 (N-CH₂); 58.4 (O-CH₂); 59.1 (O-CH₃); 62.8 (N-CH); 76.2 (N-CH₂-CH=); 116.7 (CH₂=); 136.3 (=CH-)

8.3.3.2 (-)-1-((*E*)-3-Phenyl-allyl)-(*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (3b)

In einem 500 ml-Zweihalskolben mit Tropftrichter und Dreiwegehahn werden 11.52 g (100 mmol) SMP (**1**) gelöst in 50 ml abs. THF mit 2.8 g (117 mmol) Natriumhydrid versetzt und die Suspension auf -40 °C abgekühlt. Innerhalb von 30 min werden 19.7 g (100 mmol) Cinnamylbromid gelöst in 100 ml abs. THF zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei -40 °C gerührt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und solange gerührt bis kein Wasserstoff mehr entweicht. Die weiße Emulsion wird auf 0 °C gekühlt und mit eiskaltem Wasser hydrolysiert und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Lösung wird 3-mal ausgeethert und einmal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und über eine kleine Vigreuxkolonne destilliert.

Darstellung: 100 mmol-Ansatz (100 mmol Cinnamylbromid)

Reinigung: Vigreuxkolonne

Produkt: 88 % (20.3 g = 88 mmol) als farbloses Öl
C₁₅H₂₁NO M_r = 231.33 g/mol Sdp.: 72 °C (10⁻⁴ Torr)

CHN: ber.: 77.88 % C 9.15 % H 6.05 % N
gef.: 77.51 % C 9.34 % H 6.11 % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -6.797^\circ$ (neat)
Lit.: $[\alpha]_D = -48.5^\circ$ (c = 8,53 in Benzol)³⁹

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 1.6-1.80/ 1.93-1.96 (m/ m, 4 H, N-CH₂-CH₂-CH₂); 2.27/ 2.64/ 3.09/ 3.43/ 3.67 (m_c/ m_c/ m_c/ dd/ dd, *J* 9.4/ 5.0 Hz/ 13.3/ 5.7 Hz, 7 H, CH₂-N(CH₂)-CH-CH₂); 3.33 (s, 3 H, OCH₃); 6.34 (m_c, 1 H, N-CH₂-CH=); 6.50 (d, *J* 15.8 Hz, 1 H, Ph-CH=); 7.19 (t, *J* 7.2 Hz, 1 H, CH_p); 7.28 (t, *J* 7.5 Hz, 2 H, CH_m); 7.36 (d, *J* 7.5 Hz, 2 H, CH_o)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 22.8 (N-CH₂-CH₂); 28.4 (N-CH-CH₂-CH₂); 54.6 (N-CH₂-CH₂); 57.5 (N-CH₂-CH=); 59.1 (O-CH₃); 62.7 (N-CH); 76.1 (CH₂-O); 126.2/ 128.4 (CH_{m/o}); 127.2/ 127.9/ 131.7 (CH_p/ CH=CH); 137.2 (C_i)

8.4 Deprotonierung und Silylierung der sekundären Allylamine

8.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Ein 25 ml Einhalsrundkolben mit aufgesetztem Dreiwegehahn wird im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und mit Argon geflutet. Je nach Versuchsbedingung werden anschließend 5 mmol KOT in den Kolben gegeben und noch einmal evakuiert und anschließend mit Argon geflutet. Mittels einer Einwegspritze mit Kanüle werden 8 ml des angegebenen Lösungsmittels und 3 mmol des Allylamins **2b**, **c**, **d** in den Kolben vorgelegt. Die Lösung wird auf die in der Tabelle angegebene Temperatur abgekühlt. Mit einer Einwegspritze wird die Lösung mit 3.3 mmol (1.66 mol/l) *t*-BuLi in Hexan innerhalb von 15 min versetzt. Es entsteht eine tiefrote, klare Lösung der Metallverbindung **4b**, **c**, **d**, aus der nach einigen Stunden ein gelblicher Feststoff ausfällt, die überstehende Lösung ist weiterhin tiefrot. Die Reaktionslösung wird entsprechend den Angaben in der Tabelle mehrere Stunden bei der gewünschten Temperatur gerührt. Mit einer Einwegspritze werden 4 mmol des Elektrophils gelöst in 1 ml des Lösungsmittels innerhalb von 45 min mit Hilfe zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei der angegebenen Temperatur gerührt. Um das Verhältnis von Edukt zu Enamin zu Allylamin zu bestimmen, wird von dem Rohprodukt ein Gaschromatogramm aufgenommen. Die Lösung wird mit 4 ml 4N-Salzsäure versetzt, 1 h gerührt, mit ca. 6 ml 4N-Natronlauge versetzt, 4 h gerührt und anschließend mit ca. 8 ml 4N-Salzsäure versetzt. Das abschließende Ansäuern dient zum Abtrennen der Amine, vor allem der Rückgewinnung des chiralen Auxiliars SMP (**1**). Die wässrige Phase wird 3-mal ausgeethert und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit 4N-Salzsäure und Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet und im Ölpumpenvakuum über eine Kugelrohrdestille destilliert. Nach der Destillation wird die Ausbeute bestimmt und nötigenfalls noch einmal chromatographiert.

8.4.2 Darstellung des Acetals zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses

In einem 25 ml-Kolben werden 100-130 mg des Ketons **5**, **7**, **9** in 4 ml Benzol gelöst, mit 90-100 mg (2*R*,3*R*)-Butandiol und einigen Körnern *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wird 24 h an einem Wasserabscheider bei 110 °C gekocht. Die Umsetzung wird gaschromatographisch kontrolliert und gegebenenfalls das Benzol ausgetauscht oder die Butandiolkonzentration erhöht und noch einmal 24 h unter am Wasserabscheider gekocht. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer und im Ölpumpenvakuum abgesaugt und das Rohprodukt in einer 1 molaren Lösung von Chromacetylacetat in CDCl₃ NMR-spektroskopisch untersucht. Der Enantiomerenüberschuss wird an geeignet aufgespaltenen ¹³C-NMR-Signalen anhand der Peakhöhen bestimmt. Sämtliche Enantiomerenausbeuten der dargestellten Ketone sind auf diese Weise bestimmt worden.

8.4.3 Phenylketone

8.4.3.1 (S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-1,3-diphenylpropanon (**5a**)

Darstellung: 3.6 mmol-Ansatz (Elektrophil: DMPSCI)

Produkt: 85 % (1054 mg = 3.06 mmol) als weißer Feststoff
C₂₃H₂₄OSi M_r = 344.52 g/mol Sdp.: 141 °C (10^{-2.5} Torr)

CHN: ber.: 80.18 % C 7.02 % H --- % N
gef.: 80.23 % C 7.32 % H --- % N

M⁺: ber.: 344.1596 g/mol
gef.: 344.1597 g/mol

Drehwert: gef.: [α]_D = -35.26° (c = 1.14 in CH₂Cl₂, Acetal **6a**: 89 %de)
Lit.: keine homochirale Verbindung

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.23/ 0.29 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 3.09 (dd, *J* 10.1/ 4.4 Hz, 1 H, CH); 3.20/ 3.47 (dd/ dd, *J* 17.1/ 4.4 Hz/ *J* 17.1/ 10.1 Hz, 2 H, CH₂); 6.94-7.19/ 7.29-7.51/ 7.73-7.79 (m/ m/ m, 15 H, 3 x CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.1/ -3.8 (Si(CH₃)₂); 31.2 (CH); 39.1 (CH₂); 124.8/ 129.3/ 132.7 (3 x CH_p); 127.7/ 127.8/ 128.1/ 128.4/ 129.3/ 134.2 (3 x CH_{m/o}); 136.9/ 137.2/ 142.4 (3 x C_i); 199.1 (CO)

¹³C-NMR (CDCl₃/CHCl₃) Acetal (Unterschussisomer in Klammern)

δ = -6.1/ -4.7 (Si(CH₃)₂); (14.8) 15.3/ 16.2 (16.3) (CH₃-CH-CH-CH₃); 30.2 (30.3) (CH-Si); (39.6) 39.9 (CH₂); 77.8 (78.7) / Signal von CHCl₃ verdeckt (CH-CH); 108.9 (109.0) (O-C-O); 123.0/ (124.7) 124.8/ 126.4/ 126.5/ 126.7/ 126.8/ 127.1 (127.2)/ 128.0/ 133.3 (CH_{arom}); 136.5/ 142.3 (142.8)/ 143.8 (144.0) (3 x C_i)

¹³C-NMR (C₆D₆/C₆H₆) *E*-Enamin (Unterschussisomer in Klammern)

δ = -4.4 (-4.5)/ -3.7 (-3.8) (Si(CH₃)₂); 23.5 (23.4) (N-CH₂-CH₂); 29.0 (28.9) (N-CH-CH₂-CH₂); 37.0 (36.8) (CH-Si); 50.2 (49.8) (N-CH₂); 57.2 (58.1) (O-CH₃); 58.6 (58.3) (N-CH); 74.2 (74.6) (CH₂-O); 99.9 (99.0) (CH=); (CH_{arom} teilweise verdeckt durch Lösungsmittel) 138.0 (138.3)/ 138.9/ 145.6 (145.6)/ 145.9 (146.4) (3 x C_i/ =C-N)

8.4.3.2 (S)-(-)-3-(Trimethyl-silanyl)-1,3-diphenylpropanon (5b)

Darstellung: 2 mmol-Ansatz (Elektrophil: TMSCl)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 75 % (436 mg = 1.5 mmol) als weißer Feststoff
C₁₈H₂₂OSi M_r = 282.45 g/mol R_f = 0.69 (SiO₂, PE : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 76.54 % C 7.85 % H --- % N
gef.: 74.22 % C 8.02 % H --- % N

M⁺: ber.: 282.1440 g/mol
gef.: 282.1420 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -22.54^\circ$ (c = 1.1 in CH₂Cl₂, Acetal **6b**: 82 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -0.08 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); 2.82 (dd, J 9.5/ 4.9 Hz, 1 H, CH); 3.22/ 3.47 (dd/ dd, J 17.2/ 4.9 Hz/ J 17.5/ 9.6 Hz, 2 H, CH₂); 6.95-7.02/ 7.09-7.19/ 7.32-7.38/ 7.42-7.48/ 7.81-7.86 (5 x m; 10 H, 2 x CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -2.8 (Si(CH₃)₂); 31.3 (CH); 39.1 (CH₂); 124.6/ 132.8 (2 x CH_p); 127.5/ 128.0/ 128.1/ 128.5 (2 x CH_{m/o}); 137.3/ 143.3 (2 x C_i); 199.3 (CO)

¹³C-NMR (CDCl₃/CHCl₃) Acetal (Unterschussisomer in Klammern)

δ = -3.9 (Si(CH₃)₂); (14.8) 15.3/ 16.3 (16.4) (CH₃-CH-CH-CH₃); 30.,7 (30.8) (CH-Si); (39.8) 40.1 (CH₂); 78.0 (ca 79)/ von CHCl₃ überdeckt (CH-CH); 109.0 (109.2) (O-C-O); 122.8/ (124.7) 124.8/ 126.5/ 126.6/ 126.8/ 126.8 (2 x CH_{arom}); 143.3 (143.7)/ 144.2 (144.4) (2 x C_i)

8.4.4 Methylketone

8.4.4.1 (*R*)-(+)-4-Phenyl-4-(dimethyl-phenyl-silanyl)-butan-2-on (7a)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: DMPSCl)

Produkt: 85 % (720 mg = 2.55 mmol) als farbloses Öl
 $C_{18}H_{22}OSi$ $M_r = 282.46$ g/mol Sdp.: 95 °C (10^{-3} Torr)

CHN: ber.: 76.54 % C 7.85 % H --- % N
gef.: 76.69 % C 7.94 % H --- % N

M^+ : ber.: 282.1440 g/mol
gef.: 282.1442 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +6.80^\circ$ (c = 1.0 in $CHCl_3$, Acetal **8a**: 79 %de)
Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +9.2^\circ$ (c = 1.1 in $CHCl_3$, (*R*))⁶⁰

¹H-NMR ($CDCl_3$ /TMS)

$\delta = 0.20/0.23$ (s/ s, 6 H, $Si(CH_3)_2$); 1.92 (s, 3 H, $(CO)CH_3$); 2.58-2.68/ 2.84-2.95 (überlagertes ABX-System, 1/ 2 H; $\underline{CH}-\underline{CH}_2$); 6.90-6.95/ 7.04-7.10/ 7.15-7.20 (m/ m/ m, 2/ 1/ 2 H, CH_{arom}); 7.30-7.42 (m/ 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR ($CDCl_3$ /TMS)

$\delta = -5.3/ -4.0$ ($Si(CH_3)_2$); 29.9 ($(CO)CH_3$); 31.5 (CH); 44.0 (CH_2); 124.9/ 129.3 (2 x CH_p); 127.6/ 127.7/ 128.2/ 134.1 (2 x $CH_{m/o}$); 136.6/ 142.0 (2 x C_i); 208.0 (CO)

8.4.4.2 (*R*)-(-)-4-Phenyl-4-(trimethyl-silanyl)-butan-2-on (7b)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: TMSCl)

Produkt: 90 % (595 mg = 2.70 mmol) als farbloses Öl
 $C_{13}H_{20}OSi$ $M_r = 220.38$ g/mol Sdp.: 64 °C (1 Torr)

CHN: ber.: 70.85 % C 9.15 % H --- % N
gef.: 70.83 % C 9.22 % H --- % N

M^+ : ber.: 220.1283 g/mol
gef.: 220.1274 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -14.3^\circ$ ($c = 1.10$ in Benzol, Acetal **8b**: 78 %de)
Lit.: keine homochirale Verbindung

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = -0.05$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2.02 (s, 3 H, $(\text{CO})\text{CH}_3$); 2.60 (dd, J 10.4/ 4.5 Hz, 1 H, CH); 2.70/ 2.95 (dd/ dd, J 16.2/ 4.5 Hz/ J 16.1/10.4 Hz, 2 H, CH_2); 7.02 (d, J 7.1 Hz, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom/o}}$); 7.07 (t, J 7.4 Hz, 1 H, $\text{CH}_{\text{arom/p}}$); 7.21 (t, J 7.7 Hz, 2 H, CH_{arom}); die Signale bei 2.60, 2.70 und 2.95 bilden ein ABX-System

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = -3.0$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 29.9 (CH_3); 31.8 (CH); 44.1 (CH_2); 124.8 (CH_p); 127.4/ 128.3 ($\text{CH}_{m/o}$); 142.8 (C_i); 208.2 (CO)

8.4.4.3 (*R*)-(+)-4-Phenyl-4-(methyl-diphenyl-silanyl)-butan-2-on (7c)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: DPMSCl)

Produkt: 77 % (796 mg = 2.31 mmol) als gelbliches Öl
 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{OSi}$ $M_r = 344.52$ g/mol Sdp.: 110 °C (10^{-3} Torr)

CHN: ber.: 80.18 % C 7.02 % H --- % N
gef.: 80.08 % C 7.46 % H --- % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +66.24^\circ$ ($c = 1.18$ in CH_2Cl_2 , Acetal **8c**: 90 %de)
Lit.: keine

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 0.42$ (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1.85 (s, 3 H, $(\text{CO})\text{CH}_3$); 2.73/ 2.95 (dd/ dd, J 16.9/ 3.6 Hz/ 16.9/ 11.3 Hz, 2 H, CH_2); 2.67 (dd, J 11.3/ 3.6 Hz, 1 H, CH); 6.89 (d, J 7.1 Hz, 2 H, CH_o); 7.01 (t, J 7.2 Hz, 1 H, CH_p); 7.19 (t, J 7.7 Hz, 2 H, CH_m); 7.20-7.53 (m, 10 H, CH_{arom})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = -5.4$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 29.8 (CH); 30.1 (CH_3); 44.4 (CH_2); 125.0/ 129.4/ 129.6 (CH_p); 127.7/ 127.9/ 128.0/ 128.1/ 134.9/ 135.2 ($\text{CH}_{m/o}$); 134.4/ 135.1/ 141.5 (C_i); 207.5 (CO)

8.4.4.4 (R)-(-)-4-Phenyl-pentan-2-on (7d)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: Methyljodid)

Produkt: 64 % (311 mg = 1.92 mmol) als farbloses Öl
 $C_{11}H_{14}O$ $M_r = 162.23$ g/mol Sdp.: 21 °C (10^{-3} Torr)

CHN: ber.: 81.44 % C 8.70 % H --- % N
 gef.: 80.58 % C 8.46 % H --- % N

M⁺: ber.: 162.10445 g/mol
 gef.: 162.10489 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -47.5^\circ$ (c = 1.03 in Benzol, Acetal **8d**: 57 %de)
 Lit.: $[\alpha]_D = +74.3$ (c = 1.0 in Benzol (S))⁸³

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 1.26$ (d, J 7.0 Hz, 3 H, CH-CH₃); 2.05 (s, 3 H, (CO)CH₃); 2.65/ 2.75 (dd/ dd, J 16.3/ 6.53 Hz/ J 16.3/ 7.9 Hz, 2 H, CH₂); 3.30 (sext., J 7.1 Hz, 1 H, CH); 7.15-7.32 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 22.0$ (CH-CH₃); 30.6 ((CO)CH₃); 35.4 (CH); 51.9 (CH₂); 126.3 (CH_p); 126.7/ 128.5 (CH_{m/o}); 146.1 (C_i); 207.8 (CO)

8.4.4.5 (R)-(-)-4-Phenyl-hexan-2-on (7e)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: Ethyljodid)

Produkt: 65 % (343 mg = 1.95 mmol) als farbloses Öl
 $C_{12}H_{16}O$ $M_r = 176.25$ g/mol Sdp.: 24 °C (10^{-3} Torr)

CHN: ber.: 81.77 % C 9.15 % H --- % N
 gef.: 81.73 % C 9.33 % H --- % N

M⁺: ber.: 176.120 g/mol
 gef.: 176.120 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -4.8^\circ$ (c = 1.27 in CH₂Cl₂, Acetal **8e**: 18 %de)
 Lit.: kein Drehwert

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.77$ (t, J 7.4 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1.57/ 1.67 (m_c/ m_c, 2 H, CH₂-CH₃); 2.01 (s, 3 H, CO-CH₃); 2.70/ 2.74 (dd/ dd, J 16.5/ 7.2 Hz/ 16.5/ 7.2 Hz, 2 H, CO-CH₂); 3.03 (m_c, 1 H, CH); 7.14-7.32 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 11.9$ (CH₃); 29.3 (CH₃-CH₂); 30.6 ((CO)CH₃); 42.9 (CH); 50.4 (CH₂-CO); 126.2 (CH_p); 127.5/ 128.3 (CH_{m/o}); 144.2 (C_i); 208.0 (CO)

8.4.4.6 (R)-(-)-4-Phenyl-heptan-2-on (7f)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: *n*-Propyliodid)

Produkt: 76 % (434 mg = 2.28 mmol) als farbloses Öl
 $C_{13}H_{18}O$ $M_r = 190.28$ g/mol Sdp.: 56 °C (1 Torr)

CHN: ber.: 82.06 % C 9.53 % H --- % N
gef.: 81.81 % C 9.62 % H --- % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -26.43^\circ$ ($c = 1.37$ in Benzol, Acetal **8f**: 43 %de)
Lit.: keine homochirale Verbindung

 1H -NMR ($CDCl_3$ /TMS)

$\delta = 0.85$ (t, J 7.3 Hz, 3 H, CH_2-CH_3); 1.27 (m_c , 2 H, CH_2-CH_3); 1.49-1.66 (m, 2 H, $CH_2-CH_2-CH_3$); 2.01 (s, 3 H, (CO)CH₃); 2.71 (ABX-System, 2 H, CH_2 (CO)); 3.13 (m_c , 1 H, CH); 7.15-7.31 (m, 5 H, CH_{arom})

 ^{13}C -NMR ($CDCl_3/CHCl_3$)

$\delta = 13.9$ (CH_2-CH_3); 20.5 (CH_2-CH_3); 30.6 ((CO)CH₃); 38.6 ($CH_2-CH_2-CH_3$); 41.0 (CH); 50.9 (CH_2 (CO)); 126.3 (CH_p); 127.4/ 128.4 ($CH_{m/o}$); 144.5 (C_i); 208.0 (CO)

8.4.4.7 (R)-4-Phenyl-octan-2-on (7g)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: *n*-Butyliodid)

Produkt: 65 % (398 mg = 1.95 mmol) als farbloses Öl
 $C_{14}H_{20}O$ $M_r = 204.31$ g/mol Sdp.: 34 °C (10^{-3} Torr)

CHN: ber.: 82.30 % C 9.87 % H --- % N
gef.: 82.37 % C 10.16 % H --- % N

 1H -NMR ($CDCl_3$ /TMS)

$\delta = 0.82$ (t, J 7.2 Hz, 3 H, CH_2-CH_3); 1.02-1.36 (m, 4 H, $CH_2-CH_2-CH_3$); 1.50-1.67 (m, 2 H, $CH-CH_2-CH_2$); 2.00 (s, 3 H, (CO)CH₃); 2.71 (ABX-System, 2 H, (CO)CH₂); 3.10 (m_c , 1 H, CH); 7.14-7.21/ 7.25-7.31 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

 ^{13}C -NMR ($CDCl_3/CHCl_3$)

$\delta = 13.9$ (CH_2-CH_3); 22.5 (CH_2-CH_3); 29.5 ($CH_2-CH_2-CH_3$); 30.6 ((CO)CH₃); 36.1 ($CH-CH_2-CH_2$); 41.2 (CH); 50.9 (CH_2 -CO); 126.3 (CH_p); 127.4/ 128.4 ($CH_{m/o}$); 144.6 (C_i); 208.0 (CO)

8.4.4.8 (*R*)-(-)-4-Phenyl-dodecan-2-on (7h)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: *n*-Octyliodid)

Produkt: 73 % (570 mg = 2.19 mmol) als gelbliches Öl
 $C_{18}H_{28}O$ $M_r = 260.41$ g/mol Sdp.: 81 °C (10^{-2} Torr)

CHN: ber.: 83.02 % C 10.84 % H --- % N
 gef.: 82.81 % C 11.13 % H --- % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -20.09^\circ$ (c = 1.15 in Benzol, Acetal **8h**: 71 %de)
 Lit.: keine homochirale Verbindung

 1H -NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.85$ (t, J 7.0 Hz, 3 H, CH_2-CH_3); 1.05-1.32 (m, 12 H, $(CH_2)_6CH_3$); 1.48-1.65 (m, 2 H, $CH-CH_2-CH_2-$); 1.99 (s, 3 H, $(CO)CH_3$); 2.67/ 2.72 (dd/ dd, J 16.2/ 5.0/ J 16.1/ 4.8 Hz, 2 H, $CH_2(CO)$); 3.10 (m, 1 H, CH); 7.13-7.30 (m, 5 H, CH_{arom})

 ^{13}C -NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 14.1$ (CH_2-CH_3); 22.6/ 27.4/ 29.3/ 29.4/ 29.5/ 31.8 ($(CH_2)_6$); 30.6 ($(CO)CH_3$); 36.5 ($CH-CH_2-CH_2$); 41.3 (CH); 50.9 ($CH_2(CO)$); 126.3 (CH_p); 127.5/ 128.4 ($CH_{m/o}$); 144.6 (C_i); 207.9 (CO)

8.4.4.9 (*S*)-(-)-5-Methyl-4-phenyl-hexan-2-on (7i)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: Isopropyliodid)

Produkt: 59 % (337 mg = 1.77 mmol) als farbloses Öl
 $C_{13}H_{18}O$ $M_r = 190.28$ g/mol Sdp.: 52 °C (1 Torr)

CHN: ber.: 82.06 % C 9.53 % H --- % N
 gef.: 81.96 % C 9.62 % H --- % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -17.73^\circ$ (c = 1.3 in $CHCl_3$, Acetal **8i**: 55 %de)
 Lit.: $[\alpha]_D = -33^\circ$ (c = 1.12 in $CHCl_3$)⁸⁴

 1H -NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.74$ (d, J 6.7 Hz, 3 H, $-CH-CH_3$); 0.84 (d, J 6.6 Hz, 3 H, $-CH-CH_3$); 1.82 (d/septett erscheint als octett, J 6.8 Hz, 1 H, $CH(CH_3)_2$); 1.97 (s, 3 H, $(CO)CH_3$); 2.73-2.95 (m: überlagertes ABX-System, 3 H, $CH-CH_2$); 7.11-7.30 (m, 5 H, CH_{arom})

 ^{13}C -NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 20.3/ 20.7$ ($CH(CH_3)_2$); 30.6 ($(CO)CH_3$); 33.3 ($CH(CH_3)_2$); 47.6 (CH_2); 48.0 ($CH-CH_2$); 126.2 (CH_p); 128.1/ 128.2 ($CH_{m/o}$); 143.2 (C_i); 208.4 (CO)

8.4.4.10 (R)-(-)-4-Phenyl-hept-6-en-2-on (7j)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: Allylchlorid)

Produkt: 88 % (497 mg = 2.64 mmol) als farbloses Ö
 $C_{13}H_{16}O$ $M_r = 188.27$ g/mol Sdp.: 67 °C ($10^{-2.3}$ Torr)

CHN: ber.: 82.94 % C 8.57 % H --- % N
gef.: 83.37 % C 8.59 % H --- % N

M⁺: ber.: 188.1201 g/mol
gef.: 188.1203 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -12.75^\circ$ (c = 1.6 in $CHCl_3$, Acetal **8j**: 47 %de)
 $[\alpha]_D = -14.75^\circ$ (c = 1.22 in CH_2Cl_2 , Acetal **8j**: 72 %de)
Lit.: keine homochirale Verbindung

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 2.00$ (s, 3 H, CH_3); 2.29-2.42 (m, 2 H, $\underline{CH}_2-CH=CH_2$); 2.70/ 2.77 (dd/ dd, J 16.2/ 7.5 Hz/ 16.1/ 5.3 Hz, 2 H, $CH_2(CO)$); 3.25 (dd/dd erscheint als quint, J 7.1 Hz, 1 H, CH); 4.95/ 4.98 (d/ d, J 10.2/ 16.8 Hz, 2 H, $=CH_2$); 5.64 (d/ d/ t, J 17.1/ 10.0/ 7.1 Hz, 1 H, $CH=$); 7.14-7.31 (m, 5 H, CH_{arom})

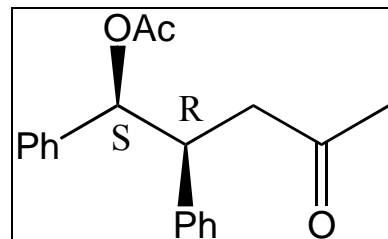
¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 30.6$ (CH_3); 40.8 (CH); 40.9 ($\underline{CH}_2-CH=CH_2$); 49.5 ($-CH_2(CO)$); 116.7 ($CH_2=$); 126.5 (CH_p); 127.5/ 128.3 ($CH_{m/o}$); 136.2 ($CH=$); 144.1 (C_i); 207.5 (CO)

8.4.4.11 Essigsäure-4-oxo-1,2-diphenyl-pentylester (7l)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil : Benzaldehyd, Essigsäurechlorid)

Produkt: 53 % (471 mg = 1.59 mmol) als gelber Feststoff, destilliert
Diastereomerenmischung (*syn* : *anti* = 57 : 43)
 $C_{19}H_{20}O_3$ $M_r = 296.37$ g/mol Sdp.: 103 (10^{-3} Torr)

8.4.4.12 (1*S*,2*R*)-(+)-Essigsäure-4-oxo-1,2-diphenyl-pentylester (*syn*-7I)

Produkt: 137 mg = 0.462 mmol als weißer Feststoff, über HPLC isoliert
reines *syn*-Diastereomer

CHN: ber.: 77.00 % C 6.80 % H --- % N
gef.: 77.18 % C 6.85 % H --- % N

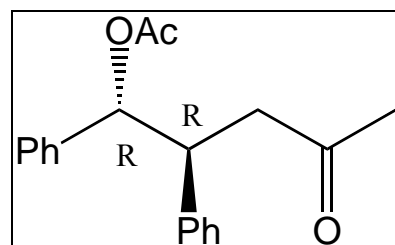
Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +237.86^\circ$ (c = 1.03 in CH₂Cl₂, Acetal *syn*-8I: 38 %de)
Lit.: kein Drehwert

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 1.88/ 1.92 (s/ s, 6 H, (CO)CH₃/ (OOC)CH₃); 2.62/ 2.77 (dd/ dd, *J* 16.9/ 5.3 Hz/ *J* 16.8/ 8.9 Hz, 2 H, CH₂); 3.72 (ddd, *J* 8.9/ 7.8/ 5.3 Hz, 1 H, CH-CH₂); 5.95 (d, *J* 7.8 Hz, 1 H, O-CH); 7.12-7.32 (m, 10 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/CHCl₃)

δ = 20.9 ((CO)CH₃); 30.6 ((OOC)CH₃); ; 45.6 (CH₂); 46.3 (CH-CH₂-); 78.1 (O-CH); 126.9/ (überlagert) (2 x CH_p); 127.3/ 128.2/ 128.3/ 128.6 (2 x CH_{m/o}); 138.4/ 139.8 (2 x C_i); 169.8 (COO); 206.2 (CO)

8.4.4.13 (1*R*,2*R*)-(+)-Essigsäure-4-oxo-1,2-diphenyl-pentylester (*anti*-7I)

Produkt: 125 mg = 0.422 mmol als weißer Feststoff, über HPLC gereinigt
reines *anti*-Diastereomer

CHN: ber.: 77.00 % C 6.80 % H --- % N
gef.: 77.18 % C 6.85 % H --- % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +5.42^\circ$ ($c = 1.07$ in CH_2Cl_2 , Acetal **anti-8l**: 59 %de)
 Lit.: kein Drehwert

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 2.03/2.07$ (s/s, 6 H, $(\text{CO})\text{CH}_3/(\text{OOC})\text{CH}_3$); $2.89/2.94$ (dd, J 12.7/ 6.2 Hz/ J 12.7/ 8.1 Hz, 2 H, CH_2); 3.72 (ddd, J 8.2/ 8.1/ 6.3 Hz, 1 H, CH-CH_2); 5.84 (d, J 8.4 Hz, 1 H, O-CH); $6.99\text{--}7.23$ (m, 10 H, CH_{arom})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 21.1$ ($(\text{CO})\text{CH}_3$); 30.5 ($(\text{OOC})\text{CH}_3$); 45.7 (CH_2); 46.9 (CH-CH_2); 79.0 (O-CH); $126.9/127.9$ (2 x CH_p); $127.0/128.1/128.3/128.5$ (2 x $\text{CH}_{m/o}$); $138.6/139.7$ (2 x C_i); 169.9 (COO); 206.6 (CO)

8.4.4.14 (R)-(-)-4-Oxo-2-phenyl-pentanonsäure (7m)

Darstellung: 5 mmol-Ansatz (Elektrophil: Kohlendioxid aus Trockeneis)

Produkt: 75 % (3.75 mmol) als weiße Kristalle, destilliert
 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $M_r = 192.21$ g/mol Sdp.: 102°C ($10^{-1.8}$ Torr)

CHN: ber.: 68.74 % C 6.29 % H --- % N
 gef.: 68.16 % C 6.18 % H --- % N

M^+ : ber.: 192.0786 g/mol
 gef.: 192.0787 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -125.98^\circ$ ($c = 1.02$ in Benzol)
 $[\alpha]_D = -91.18^\circ$ ($c = 1.02$ in CH_2Cl_2)
 Lit.: 116 kein Drehwert

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 2.16$ (s, 3 H, CH_3); 2.72 (2.71) (dd (dd), J 18.1/ 4.4 Hz (J 18.0/ 4.2 Hz), 1 H, CH_2); 3.34 (dd, J 18.0/ 10.1 Hz, 1 H, CH_2); 4.12 (dd, J 10.1/ 4.4 Hz, 1 H, CH); $7.24\text{--}7.35$ (m, 5 H, CH_{arom})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 29.9$ (CH_3); 46.0 (CH); 46.6 (CH_2); 127.7 (CH_p); $127.9/128.9$ ($\text{CH}_{m/o}$); 137.4 (C_i); 178.6 (COOH)

8.4.5 Hexylketone

8.4.5.1 (R)-(-)-1-Phenyl-1-(dimethyl-phenyl-silanyl)-nonan-3-on (9a)

Darstellung: 2 mmol-Ansatz (Elektrophil: DMPSCI)

Produkt: 60 % (425 mg = 1.2 mmol) als farbloses Öl
 $C_{23}H_{32}OSi$ $M_r = 352.39$ g/mol Sdp.: 114 °C (10^{-4} Torr)

CHN: ber.: 78.35 % C 9.15 % H --- % N
gef.: 78.20 % C 9.23 % H --- % N

M⁺: ber.: 352.222 g/mol
gef.: 352.225 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +2.04^\circ$ (c = 1.12 in CH_2Cl_2 , Acetal **10a**: +94 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.20/ 0.23 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.82 (t, J 7.3 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1.02-1.27 (m, 6 H, (CH₂)₃-CH₃); 1.36 (m_c, 2 H, (CO)CH₂-CH₂); 2.18 (m_c, 2 H, (CO)CH₂-CH₂); 2.54-2.65/ 2.83-2.94 (überlagertes ABC-System, 3H, CH₂-CH); 6.92 (d, J 7.2 Hz, 2 H, CH_{arom}); 7.06 (t, J 7.3 Hz, 1 H, CH_{arom}); 7.18 (t, J 7.7 Hz, 2 H, CH_{arom}); 7.29-7.42 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.3/ -4.0 (Si(CH₃)₂); 14.0 (CH₃); 22.4/ 23.5/ 28.7/ 31.5 ((CH₂)₄-CH₃); 31.1 (CH); 42.8/ 43.1 (CH₂(CO)CH₂); 124.8/ 129.2 (2 x CH_p); 127.6/ 127.7/ 128.1/ 134.1 (2 x CH_{m/o}); 136.7/ 142.2 (2 x C_i); 210.3 (CO)

8.4.5.2 (*R*)-(-)-1-Phenyl-1-(trimethyl-silanyl)-nonan-3-on (9b)

Darstellung: 5 mmol-Ansatz (Elektrophil: TMSCl)

Produkt: 55 % (799 mg = 2.75 mmol) als farbloses Öl
 $C_{18}H_{30}OSi$ $M_r = 290.52$ g/mol Sdp.: 77 °C (10^{-4} Torr)

CHN: ber.: 74.42 % C 10.41 % H --- % N
 gef.: 74.38 % C 10.51 % H --- % N

M⁺: ber.: 290.207 g/mol
 gef.: 290.204 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -32.1^\circ$ ($c = 1.02$ in Benzol, Acetal **10b**: 78 %de)
 $[\alpha]_D = -11.64^\circ$ ($c = 1.34$ in CH_2Cl_2 , Acetal **10b**: 94 %de)
 $[\alpha]_D = +3.74^\circ$ ($c = 1.18$ in CH_2Cl_2 , Acetal **10b**: -56 %de)
 Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = -0.06$ (s, 9 H, Si(CH₃)₃); 0.84 (t, J 7.2 Hz, 3 H, CH₃); 1.09-1.28 (m, 6 H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1.44 (quint., J 7.2 Hz, 2 H, (CO)CH₂-CH₂-); 2.25/ 2.33 (dd/ dd, J 16.7/7.1 Hz/ J 16.7/ 7.4 Hz, 2 H; CO-CH₂-CH₂); 2.66/ 2.94 (dd/ dd, J 17.7/ 4.4 Hz/ J 17.7/ 11.7 Hz, 2 H, CH-CH₂); 2.68 (dd, J 11.7/ 4.4 Hz, 1 H, CH); 7.01 (d, J 7.1 Hz, 2 H, CH_o); 7.07 (t, J 7.4 Hz, 1 H, CH_p); 7.21 (t, J 7.8 Hz, 2 H, CH_m)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = -3.0$ (Si(CH₃)₃); 14.0 (CH₃); 22.5/ 23.6/ 28.8/ 31.5 ((CH₂)₄-CH₃); 31.6 (CH); 42.9/ 43.2 (CH₂(CO)CH₂); 124.7 (CH_p); 127.4/ 128.2 (CH_{m/o}); 142.9 (C_i); 210.5 (CO)

8.4.5.3 (*R*)-(-)-2-Phenyl-decan-4-on (9c)

Darstellung: 2 mmol-Ansatz (Elektrophil: Methyljodid)

Produkt: 38 % (177 mg = 0.76 mmol) als farbloses Öl
 $C_{16}H_{24}O$ $M_r = 232.36$ g/mol Sdp.: 75 °C ($10^{-1.5}$ Torr)

CHN: ber.: 82.70 % C 10.41 % H --- % N
 gef.: 82.43 % C 10.65 % H --- % N

M⁺: ber.: 232.183 g/mol
 gef.: 232.182 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -47.8^\circ$ (c = 1.11 in Benzol, Acetal **10c**: +66 %de)
 $[\alpha]_D = +10.05^\circ$ (c = 1.10 in CH₂Cl₂, Acetal **10c**: -38 %de)
 Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.86$ (t, *J* 7.0 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1.16-1.32 (m, 6 H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1.25 (d, *J* 7.0 Hz, 3 H, CH-CH₃); 1.49 (quint., *J* 7.1 Hz, 2 H, (CO)CH₂-CH₂-); 2.24/ 2.32 (dd/ dd, *J* 16.6/ 7.2/ *J* 16.6/ 7.3 Hz, 2 H, (CO)-CH₂-CH₂); 2.61/ 2.71 (dd/ dd, *J* 16.1/ 7.8/ *J* 16.1/ 6.6 Hz, 2 H, CH-CH₂); 3.31 (ddq erscheint als sextett, *J* 7.1 Hz, 1 H, CH); 7.14-7.30 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 13.9$ ((CH₂)₅-CH₃); 21.9 (CH-CH₃); 22.4/ 23.6/ 28.8/ 31.5 ((CH₂)₄-CH₃); 35.4 (CH); 43.5 ((CO)-CH₂-CH₂); 51.1 ((CO)-CH₂-CH); 126.2 (CH_p); 126.7/ 128.4 (CH_{m/o}); 146.3 (C_i); 210.0 (CO)

8.4.5.4 (*R*)-(-)-3-Phenyl-undecan-5-on (**9d**)

Darstellung: 2 mmol-Ansatz (Elektrophil: Ethyliodid)

Produkt: 33 % (163 mg = 0.66 mmol) als farbloses Öl
 C₁₇H₂₆O $M_r = 246.39$ g/mol Sdp.: 54 °C (10⁻⁴ Torr)

CHN: ber.: 82.87 % C 10.64 % H --- % N
 gef.: 82.85 % C 10.73 % H --- % N

M⁺: ber.: 246.198 g/mol
 gef.: 246.198 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -46.1^\circ$ (c = 1.12 in Benzol, Acetal **10d**: 66 %de)
 $[\alpha]_D = -20.17^\circ$ (c = 1.16 in CH₂Cl₂, Acetal **10d**: 80 %de)
 Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.77$ (t, *J* 7.1 Hz, 3 H, CH₂-CH₂-CH₃); 0.85 (t, *J* 7.0 Hz, 3 H, CH-CH₂-CH₃); 1.10-1.30 (m, 6 H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1.44 (quint., *J* 7.1 Hz, 2 H, (CO)CH₂-CH₂-); 1.62 (m_c, 2 H, (CO)-CH₂-CH₂); 2.21/ 2.27 (dq/ dq, *J* 16.6/ 7.3 Hz/ *J* 16.6/ 7.4 Hz, 2 H, CH-CH₂-CH₃); 2.65/ 2.70 (dd/ dd, *J* 16.0/ 7.1 Hz/ *J* 16.0/ 7.3 Hz, 2 H, CH-CH₂-(CO)); 3.04 (dddd erscheint als m_c, 1 H, CH); 7.14-7.30 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 12.0$ ((CH₂)₅-CH₃); 14.0 (CH-CH₂-CH₃); 22.5/ 23.6/ 28.8/ 29.3 ((CH₂)₄-CH₃); 31.6 (CH-CH₂-CH₃); 43.0 (CH); 43.6 ((CO)-CH₂-CH₂-); 49.7 ((CO)-CH₂-CH); 126.3 (CH_p); 127.6/ 128.4 (CH_{m/o}); 144.5 (C_i); 210.3 (CO)

8.4.5.5 (*R*)-(-)-4-Phenyl-dodecan-6-on (9e)**Darstellung:** 1.8 mmol-Ansatz (Elektrophil: *n*-Propyliodid)**Produkt:** 33 % (155 mg = 0.59 mmol) als farbloses Öl
C₁₈H₂₈O M_r = 260.41 g/mol Sdp.: 72 °C (10⁻⁴ Torr)**CHN:** ber.: 83.01 % C 10.84 % H --- % N
gef.: 82.86 % C 11.07 % H --- % N**M⁺:** ber.: 260.2140
gef.: 260.2150**Drehwert:** gef.: [α]_D = -22.55° (c = 1.21 in CH₂Cl₂, Acetal **10e**: 88 %de)
gef.: [α]_D = -20.08° (c = 1.25 in CH₂Cl₂, Acetal **10e**: 88 %de)
Lit.: keine**¹H-NMR (CDCl₃/TMS)**δ = 0.84/ 0.85 (t/ t, *J* 7.3/ 7.0 Hz, 6 H, 2 x CH₃); 1.08-1.30 (m, 8 H, (CH₂)₃-CH₃/ CH₂-CH₃); 1.44 (m_c, 2 H, CO-CH₂-CH₂); 1.50-1.59 (m, 2 H, CH-CH₂-CH₂); 2.23 (m_c, 2 H, CO-CH₂-CH₂); 2.64/ 2.70 (dd/ dd, *J* 16.0/ 7.0 Hz/ *J* 16.0/ 7.4 Hz, 2 H, CO-CH₂-CH); 3.14 (dddd erscheint als m_c, 1 H, CH); 7.14-7.20/ 7.24-7.30 (m/ m, 5 H, CH_{arom})**¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)**δ = 13.9/ 13.9 (2 x CH₃); 20.5/ 22.4/ 23.5/ 28.8/ 31.5/ 38.6 ((CH₂)₂-CH₃/ (CH₂)₄-CH₃) 41.0 (CH); 43.6 (CO-CH₂-CH₂); 50.0 (CH-CH₂-CO); 126.2 (CH_p); 127.5/ 128.4 (CH_{m/o}); 144.8 (C_i); 210.2 (CO)8.4.5.6 (*S*)-(-)-2-Methyl-3-phenyl-undecan-5-on (9f)**Darstellung:** 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: Isopropyliodid)**Produkt:** 62 % (484 mg = 1.86 mmol) als farbloses Öl
C₁₈H₂₈O M_r = 260.41 g/mol Sdp.: 70 °C (10^{-2.8} Torr)**CHN:** ber.: 83.01 % C 10.84 % H --- % N
gef.: 83.21 % C 11.15 % H --- % N**M⁺:** ber.: 260.21402 g/mol
gef.: 260.21402 g/mol**Drehwert:** gef.: [α]_D = -20.2° (c = 1.46 in CH₂Cl₂, Acetal **10f**: 67 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.74/ 0.93 (d/ d, J 6.8/ 6.6 Hz, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$); 0.84 (t, J 7.3 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.05-1.28 (m, 6 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$); 1.40 (m_c, 2 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$); 1.82 (m_c, 1 H, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$); 2.15/2.26 (dt/ dt, J 16.7/ 7.6 Hz/ J 16.7/ 7.4 Hz, 2 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$); 2.75 (d, J 7.2 Hz, 2 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}$); 2.93 (dt, J 7.3/ 7.4 Hz, 1 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}$); 7.08-7.18/ 7.21-7.28 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = 13.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 20.3/ 20.8 ($\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$); 22.4/ 23.5/ 28.7/ 31.5 ($\text{(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$); 33.2 ($\text{CH(CH}_3\text{)}_2$); 43.5 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$); 46.8 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$); 48.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}$); 126.2 (C_p); 128.1/ 128.3 ($\text{CH}_{\text{m/o}}$); 143.5 (C_i); 210.5 (CO)

8.4.5.7 (R)-(-)-4-Phenyl-dodec-1-en-6-on (9g)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: Allylchlorid)

Produkt: 23 % (164 mg = 0.69 mmol) als farbloses Öl
 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$ M_r = 258.40 g/mol Sdp.: 86 °C (10⁻² Torr)

CHN: ber.: 83.67 % C 10.14 % H --- % N
 gef.: 83.05 % C 10.39 % H --- % N

M⁺: ber.: 258.1983 g/mol
 gef.: 258.2023 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +10.33^\circ$ (c = 1.20 in CH_2Cl_2 , Acetal **10g**: -45 %de
 (THF, Li, -78 °C))
 Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.85 (t, J 7.1 Hz, 3 H, CH_3); 1.10-1.35 (m, 6 H, $\text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$); 1.45 (m_c, 2 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$); 2.21/ 2.28 (dt/ dt, J 16.7/ 7.3 Hz/ J 16.6/ 7.8 Hz, 2 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$); 2.35 (t, J 7.1 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH=}$); 2.69 (dd/ dd erscheint als m_c: überlagertes AB-System, 2 H, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}$); 3.27 (dddd erscheint als quintett, J 7.2 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$); 4.95/ 4.99 (d/ d, J 9.8/ J 16.6, 2 H, =CH_2); 5.64 (ddt, J 17.0/ 10.0 /7.0 Hz, 1 H, =CH); 7.15-7.21/ 7.24-7.31 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ = 13.9 (CH_3); 22.4/ 23.6/ 28.8/ 31.5 ($\text{(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$); 40.8 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}$); 40.8 ($\text{CH}_2\text{-CH=}$); 43.6 ($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2$); 48.7 ($\text{CH-CH}_2\text{-CO}$); 116.6 (=CH_2); 126.6/ 127.5 ($\text{CH}_{\text{m/o}}$); 128.4 (C_p); 136.2 (CH=); 144.3 (C_i); 209.7 (CO)

8.4.5.8 (R)-(-)-1-Phenyl-1-methylsulfanyl-nonan-3-on (9h)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz (Elektrophil: Dimethyldisulfid)

Produkt: 32 % (254 mg = 0.96 mmol) als gelbes Öl
 $C_{16}H_{24}OS$ $M_r = 264.42$ g/mol $R_f = 0.75$ (Kieselgel; Methylenchlorid)

CHN: ber.: 72.67 % C 9.15 % H --- % N
 gef.: 72.75 % C 9.27 % H --- % N

M⁺: ber.: 264.155 g/mol
 gef.: 264.155 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -7.12^\circ$ (c = 1.18 in CH_2Cl_2 , Acetal **10h**: -5 %de)
 Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.85$ (t, J 7.1 Hz, 3 H, $CH_2-\underline{CH}_3$); 1.13-1.29 (m, 6 H, $\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2-CH_3$); 1.49 (m_c, 2 H, CO- $\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$); 1.89 (s, 3 H, S- \underline{CH}_3); 2.32 (m_c, 2 H, CO- $\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$); 2.95 (d, J 7.2 Hz, 2 H, $\underline{CH}-\underline{CH}_2$); 4.25 (t, J 7.3 Hz, 1 H, CH); 7.19-7.34 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 13.9$ ($CH_2-\underline{CH}_3$); 14.5 (S- \underline{CH}_3); 22.4/ 23.4/ 28.8/ 31.5 ($(\underline{CH}_2)_4-CH_3$); 43.6 (CO- $\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$); 45.8 (CH); 48.8 (CO- $\underline{CH}_2-\underline{CH}$); 127.2 (CH_p); 127.7/ 128.5 ($C_{m/o}$); 141.5 (C_i); 207.8 (CO)

8.4.5.9 1-Deutero-1-phenyl-nonan-3-on (9i)

Darstellung: 4 mmol-Ansatz (Elektrophil: D₂O)

Produkt: 58 % (509 mg = 2.32 mmol) als farbloses Öl
 $C_{15}H_{21}DO$ $M_r = 219.34$ g/mol Sdp.: 77 °C (10⁻³ Torr)

CHN: ber.: 82.14 % C 10.57 % H --- % N
 gef.: 82.32 % C 10.67 % H --- % N

M⁺: ber.: 219.173 g/mol
 gef.: 219.173 g/mol
 Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.87 (t, *J* 6.9 Hz, 3 H, CH₃); 1.19-1.35 (m, 6 H, (CH₂)₃-CH₃); 1.55 (m_c, 2 H, CO-CH₂-CH₂); 2.36 (t, *J* 7.5 Hz, 2 H, CO-CH₂-CH₂); 2.71 (d, *J* 7.6 Hz, 2 H, CO-CH₂-CH); 2.87 (t, *J* 7.6 Hz, 1 H, CH); 7.15-7.30 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 14.0 (CH₃); 22.5/ 23.8/ 28.9/ 31.6 ((CH₂)₄-CH₃); 29.5 (t, *J* 19.6 Hz, CHD); 43.1/ 44.2 (CH₂-CO-CH₂); 126.1 (CH_p); 128.3/ 128.5 (CH_{m/o}); 141.2 (C_i); 210.3 (CO)

8.4.5.10 1-[1-Hexyl-3-phenyl-3-(dimethyl-phenyl-silanyl)-allyl]-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (12b)

Darstellung: 2 mmol-Ansatz (TBME, K⁺, -78 °C/ -10 °C (2 h)/ -78 °C, TMSCl)
Nebenprodukt bei Silylierung des Hexylphenylamins **2d** mit TMSCl

Produkt: 59 % (457 mg = 1.18 mmol) als farbloses Öl
C₂₄H₄₁NOSi *M_r* = 387.67 g/mol Sdp.: 122 °C (10⁻³ Torr)
R_f = 0.59-0.64 (Alox; PE : DE = 4 : 1) Diastereomere getrennt

CHN:

ber.:	74.36 % C	10.66 % H	3.61 % N
gef.:	74.33 % C	11.03 % H	3.07 % N
gef.:	75.49 % C	10.95 % H	3.64 % N

M⁺-CH₃:

ber.:	372.272 g/mol
gef.:	372.273 g/mol

M⁺-C₆H₁₃:

ber.:	302.194 g/mol
gef.:	302.193 g/mol

Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = □ 0.13 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); 0.89 (t, *J* 6.8 Hz, 3 H, CH₃); 1.22-1.49 (m; 10 H, (CH₂)₅); 1.66-1.81 (m, 4 H, (CH₂)₂); 2.60/ 3.02-3.13/ 3.20-3.35/ 3.42 (m_c/ m/ m/ m_c, 1/ 2/ 2/ 1 H, CH₂-N(CH)-CH-CH₂-O); 3.32 (s, 3 H, OCH₃); 5.9 (d, *J* 11.4 Hz, 1 H, =CH-), 7.00-7.05/ 7.18-7.20/ 7.22-7.29 (m/ m/ m, 2/ 1/ 2 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 1.18 (Si(CH₃)₃); 14.01 (CH₂-CH₃); 22.64/ 23.96/ 26.23/ 28.88/ 29.83/ 31.84/ 34.40 (N-CH₂-CH₂-CH₂/ (CH₂)₅-CH₃); 52.34 (N-CH₂); 58.25 (CH-Si); 58.84 (O-CH₃); 63.27 (N-CH); 77.15 (CH₂-O); 125.45 (CH_p); 127.47/ 127.78 (CH_{m/o}); 144.54 (=C-N); 144.54/ 147.45 (C_i/ C-Si); 147.66 (CH=)

8.5 Deprotonierung und Silylierung der primären Allylamine

8.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

8.5.2 Vorschrift A - erst Silylieren, dann Alkylieren

Ein 50 ml-Einhalskolben mit Dreiweghahn wird an der Ölpumpe evakuiert, mit Bunsenbrenner ausgeheizt und mit Argon geflutet. In diesen werden 15 mmol KOT gelöst, in 30 ml TBME vorgelegt und mit 5 mmol (0.777 g) des Allylamins **3a** versetzt. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und nach 15 min mit 5.3 mmol *t*-BuLi versetzt. Die Kaliumverbindung **K-13a** hat im Falle von TBME als Lösungsmittel eine gelbe Farbe, im Falle von THF als Lösungsmittel eine orange Farbe. Die Lösung wird 20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 5.5 mmol DMPSCl in 1 ml Lösungsmittel abgefangen. Die Silylverbindung wird sehr schnell (innerhalb 5 sek) zugegeben, da das silylierte Enamin **14a** durch noch nicht abgefangenes Kalium-Allylamin **K-13a** leicht deprotoniert wird. Die Reaktion ist innerhalb 3 min abgeschlossen, die Suspension wird dabei weiß oder gelborange. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wieder mit 5.5 mmol *t*-BuLi versetzt. Die orangerote Reaktionslösung wird 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Während dieser Zeit fällt ein heller schleimiger Niederschlag aus. 6 mmol des Elektrophils, verdünnt in 1.5 ml Lösungsmittel, werden innerhalb 1 h tropfenweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Im Falle der Iodide entfärbt sich die Lösung bei der Zugabe, im Falle der Bromide erst nach Stunden. Die Lösung wird über Nacht bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten und gegebenenfalls langsam aufgewärmt.

8.5.3 Vorschrift B – erst Alkylieren, dann Silylieren

Es wird wie bei Vorschrift A vorgegangen, jedoch werden nach der ersten Metallierung 5.3 mmol Methyljodid in 1 ml TBME langsam zugetropft. Die Lösung entfärbt sich während der Zugabe des Elektrophils. Das Rohprodukt wird innerhalb von 10 min wieder mit 5.5 mmol *t*-BuLi versetzt, 6 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und mit 6 mmol DMPSCl in 1.5 mmol TBME innerhalb von 20 min zugetropft und über Nacht bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

8.5.4 Vorschrift C – Ummetallieren von stannyliertem Enamin

In einem ausgeheizten und mit Argon gefüllten 25 ml-Kolben mit Dreiwegehahn werden 2 mmol (0.224 g) KOT, 6 ml Lösungsmittel und 1 mmol (0.46 g) stannyliertes Enamin **27** vorgelegt. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wird langsam 1.2 mmol (0.72 ml) *t*-BuLi zugetropft. Die Lösung wird noch 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 5 h bei dieser Temperatur gerührt bevor sie wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wird. Die Reaktionslösung ist im Falle KOT/ TBME bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ orange und bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ rot und im Falle Li/THF hellgelb bzw. dunkelgelb. Nach 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 1.6 mmol (0.273 g) Dimethylphenylchlorsilan in 2 ml Lösungsmittel innerhalb 1 h tropfenweise zugesetzt. Die Lösung entfärbt sich langsam bei Zugabe des Elektrophils.

8.5.5 Bestimmung des *E/Z*-Verhältnisses

Zur Bestimmung des *E/Z*-Verhältnisses der Enamine **14** werden entweder 2 ml des Rohproduktes bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ entnommen oder besser ein eigener 1 mmol-Ansatz gemacht. An der Ölpumpe werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die flüchtigen Bestandteile abgezogen. Anschließend werden 10 ml Pentan zugegeben und 1 h heftig gerührt. Danach wird die Lösung zum Absetzen des Niederschlages entweder einige Stunden stehen gelassen oder zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird mit einer Einwegspritze aufgenommen und in einen 25 ml-Kolben gefüllt. Das Lösungsmittel wird an der Membran- und Ölpumpe abgesaugt und gegen deuteriertes Benzol ausgetauscht. (Deuteriertes Chloroform katalysiert die Isomerisierung der Doppelbindung).

8.5.6 Bestimmung des Diastereomerenüberschusses

Zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses der Enamine **14** werden 2 ml des Rohprodukts entnommen und 20 min mit 2 ml destilliertem Wasser heftig gerührt. Im Falle der Cinnamylverbindung **14b** darf nur 5 min gerührt werden. Dabei kommt es zu keiner, höchstens minimalen Hydrolyse. Die beiden Phasen werden mit einer 5 ml Spritze aufgenommen und darin auch getrennt. Die organische Phase wird zum einen zur Bestimmung des Regioisomerenverhältnisses von 1- und 3-Angriff gaschromatographisch analysiert und zum anderen zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses des 3-Angriffs ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht.

Alternativ kann die Induktion auch an den Aldehyden **16** bestimmt werden, indem diese wieder in die entsprechenden *trans*-Enamine **E-14** überführt werden. Dazu werden 30 mg des Aldehyds **16** mit 15 mg SMP (**1**), ca. 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure und ein paar Kugeln Mol-sieb 3 Å versetzt. Das Gemisch wird 5 min in Benzol gerührt. Die Kondensationsreaktion führt quantitativ zum reinen *trans*-Enamin **E-14**. Das Lösungsmittel wird an der Ölpumpe abgezogen und durch deuteriertes Chloroform ersetzt. Aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum lassen sich die Diastereomerenüberschüsse anhand der Peakhöhen der C2-Signale bestimmen.

8.5.7 Reinigung der Aldehyde 16

Die Rohproduktlösung des Enamins **14** wird mit 3 Löffeln Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen bis der Rückstand ein staubtrockenes Pulver ergibt. Dieses wird über eine 3.5 x 10 cm lange Kieselgelsäule mit 300 ml technischem, abrotiertem Ether hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird wieder einrotiert und der Aldehyd **16** sofort anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Die Trennung erfolgt in der Regel über eine 3.5 x 25 cm Kieselgelsäule mit einem Gemisch aus abrotiertem Petrolether (50/70) und Diethylether. Anschließend werden die gewünschten Fraktionen des farblosen Aldehyds **16** über Magnesiumsulfat getrocknet und an der Ölpumpe vom Lösungsmittel befreit. Der Aldehyd **16** muß im Gefrierfach aufbewahrt werden, da er sich sofort zersetzt.

8.5.8 NMR-spektroskopische Untersuchung von K-13c

Um die Struktur des metallierten Allylamins **K-13c** NMR-spektroskopisch zu untersuchen, werden 3 mmol Kalium-*tert*-Butylat, 1 ml TBME und 1 mmol des Allylamins **3a** vorgelegt und mit 1.2 mmol *t*-BuLi tropfenweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt. Die Lösung wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird 1 mmol DMPSCl gelöst in 1 ml TBME schnell zugegeben und das silylierte Enamin **14a** nach 10 min weiter mit *t*-BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert. Nach $\frac{1}{2}$ h werden erst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ die flüchtigen Bestandteile mit der Ölpumpe abgesaugt und anschließend deuteriertes THF zugesetzt. Unter Argon wird die gelbe Lösung in auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlte NMR-Röhrchen umgefüllt und direkt anschließend bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vermessen.

Exemplarisch wird das cis-Enamin **Z-14a** und trans-Enamin **E-14a** isoliert und charakterisiert.

8.5.8.1 1-[3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-propenyl]-(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (14a)

Darstellung: 4.6 mmol-Ansatz (Elektrophil: DMPSCl)

Reinigung: Kugelrohrdestillation

Produkt: 875 mg (3.0 mmol = 66 %) als farbloses Öl
 $C_{17}H_{27}NOSi$ $M_r = 289.48$ g/mol Sdp.: 96 °C ($10^{-2.2}$ Torr)

CHN: ber.: 70.53 % C 9.40 % H 4.84 % N
 gef.: 70.31 % C 9.51 % H 4.68 % N

¹H-NMR (C₆D₆/TMS) Z-Enamin

$\delta = 0.33/0.34$ (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 1.39-1.76 (m, 4 H, N-CH-CH₂-CH₂); 1.82/ 1.97 (ddd/ ddd, J 14.6/ 7.8/ 1.1 Hz/ J 14.5/ 9.3/ 1.3 Hz, 2 H, Si-CH₂); 2.83 (m_c, 1 H, N-CH); 3.03-3.35 (m, 4 H, N-CH₂/O-CH₂); 3.11 (s, 3 H, O-CH₃); 4.33 (dt, J 7.9/ 9.0 Hz, 1 H, N-CH=CH); 5.87 {6.20 (d, *E*-Enamin)}(dt, J 8.9/ 1.2 Hz, 1 H, N-CH=); 7.18-7.27/ 7.54-7.59 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (C₆D₆/TMS) Z-Enamin

$\delta = -3.0/-3.0$ (Si(CH₃)₂); 16.5 (CH₂-Si); 24.8 (N-CH₂-CH₂); 28.9 (N-CH-CH₂); 52.7 (N-CH₂); 58.8 (O-CH₃); 63.6 (N-CH); 76.9 (O-CH₂); 100.4 (N-CH=CH); 127.9/ 129.1/ 134.1/ 136.1 (CH_{arom}/N-CH=); 139.7 (C_i)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) E-Enamin

$\delta = 0.25/0.25$ (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 1.58 (dd, J 7.9/ 1.0 Hz, 2 H, Si-CH₂); 1.65-1.94 (m, 4 H, N-CH-CH₂-CH₂); 2.76/ 3.08/ 3.15-3.33 (m_c/ m_c/m 5 H, CH₂-N-CH-CH₂-O); 3.32 (s, 3 H, O-CH₃); 4.15 (dt, J 13.8/ 7.9 Hz, 1 H, N-CH=CH); 6.08 (d, J 13.7 Hz, 1 H, N-CH=); 7.29-7.35/ 7.47-7.55 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS) E-Enamin

$\delta = -3.5/-3.5$ (Si(CH₃)₂); 18.2 (CH₂-Si); 23.4 (N-CH₂-CH₂); 28.5 (N-CH-CH₂); 49.3 (N-CH₂); 59.0 (O-CH₃); 60.3 (N-CH); 75.7 (O-CH₂); 93.6 (N-CH=CH); 127.5/ 128.6/ 133.7/ 135.3 (CH_{arom}/N-CH=); 139.7 (C_i)

Exemplarisch für alle Allylamine **15** wurde das Allylamin **15i** isoliert und charakterisiert.

8.5.8.2 1-(Isopropyl-(dimethyl-phenyl-silanyl)-allyl)-2-methoxymethyl-pyrrolidin (**15i**)

Darstellung: 5 mmol-Ansatz (Elektrophil: Isopropylidid)
nicht das Keton **16i** sondern das Allylamin **15i** wurde isoliert

Reinigung: über Kieselgelsäule mit Essigester hydrolysiert, sauer – alkalisch –sauer ausgeethert und chromatographiert. Die beiden Diastereomere lassen sich dabei trennen.

Produkt: 763 mg (2.3 mmol = 46 %) als farbloses Öl
 $C_{20}H_{33}NOSi$ $M_r = 331.57$ g/mol $R_f = 0.66$ und 0.60 (Alox; PE : DE = 4 : 1)

CHN:	ber.:	72.45 % C	10.03 % H	4.22 % N
	gef.:	72.43 % C	10.17 % H	4.28 % N

M⁺-C₃H₇:	ber.:	288.178 g/mol
	gef.:	288.177 g/mol
	Lit.:	keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.34$ (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.86 (dd, J 9.3/ 6.8 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂); 1.72/ 1.89/ 2.44/ 2.70/ 2.97/ 3.04/ 3.24 (7 x m_c, 11 H, CH-CH-N-(CH₂)₃-CH-CH₂-O); 3.26 (s, 3 H, O-CH₃); 5.84 (d, J 18.7 Hz, 1 H, Si-CH=); 6.01 (dd, J 18.7/ 8.7 Hz, 1 H, =CH-CH); 7.29-7.38/ 7.48-7.55 (m/m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

(keine Unterschiede der Diastereomere zu beobachten)

$\delta = -2.4$ (Si(CH₃)₂); 17.1/ 20.6 (CH(CH₃)₂); 23.7/ 28.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂); 30.0 (CH(CH₃)₂); 52.7 (N-CH₂); 58.8 (O-CH₃); 59.3 (N-CH(CH₂)₂); 76.7 (CH₂-O); 76.8 (N-CH-CH); 127.7/ 133.8 (CH_{m/o}); 128.9 (CH_p); 131.1 (Si-CH=); 138.9 (C_i); 147.6 (=CH-CH)

8.5.8.3 (R)-(+)-3-Phenyl-3-(dimethyl-phenyl-silanyl)-propanal (**16b**)

Darstellung: 5 mmol-Ansatz (Elektrophil: DMPSCI)

Darstellung wie in allgemeiner Arbeitsvorschrift A, nur dass statt 15 mmol nur 10 mmol KOT eingesetzt werden, die Metallierung 2 h dauert und dass das Silylierungsreagenz langsam (innerhalb 1 h) zugegeben wird.

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 1207 mg (0 4.50 mmol = 90 %) als farbloses Öl
 $C_{17}H_{20}OSi$ $M_r = 268.43$ g/mol $R_f = 0.51$ (Kieselgel; PE : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 76.07 % C 7.51 % H --- % N
 gef.: 75.82 % C 7.66 % H --- % N

M⁺: ber.: 268.128 g/mol
 gef.: 268.128 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +35.88^\circ$ (c = 1.70 in Benzol, Enamin **14b**: 93 %de)
 $[\alpha]_D = +39.47^\circ$ (c = 1.12 in CH_2Cl_2 , Enamin **14b**: 95 %de)
 $[\alpha]_D = -27.10^\circ$ (c = 1.62 in CH_2Cl_2 , Enamin **14b**: -64 %de)
 Lit.: ⁵⁹ kein Drehwert

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.23/ 0.25$ (s/ s, 6 H, CH_3 -Si- CH_3); 2.57 - $2.67/ 2.81$ - 2.91 (m/ m, ABC-System, 3 H, \underline{CH} - $\underline{CH_2}$); 6.90 - 7.41 (m, 10 H, CH_{arom}); 9.50 (d, J 2.3 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = -5.5/ -4.2$ (CH_3 -Si- CH_3); 30.1 (CH); 43.5 (CH_2); $125.2/ 129.6$ (CH_p/CH_p); $127.7/ 127.8/ 128.3/ 134.1$ ($CH_{m/o}/CH_{m/o}$); $136.2/ 141.2$ (C_i/C_i); 202.4 (CO)

8.5.8.4 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-butanal (16c)

Darstellung: 3.6 mmol-Ansatz (Elektrophil: Methyljodid)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 616 mg (2.99 mmol = 83 %) als farbloses Öl
 $C_{12}H_{18}OSi$ $M_r = 206.36$ g/mol $R_f = 0.68$ (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)

CHN: ber.: 69.84 % C 8.79 % H --- % N
 gef.: 69.89 % C 9.09 % H --- % N

M⁺: ber.: 206.1127 g/mol
 gef.: 206.1124 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -56.72^\circ$ (c = 1.28 in CH_2Cl_2 , Enamin **14c**: >+98 %de)
 $[\alpha]_D = +36.3$ (c = 1.23 in CH_2Cl_2 , Enamin **14c**: -73 %de)
 Lit.: $[\alpha]_D = +51.3^\circ$ (c = 2.56 in CH_2Cl_2 , 90 %ee (S))¹¹⁷

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.29/ 0.30 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.99 (d, *J* 7.4 Hz, 3 H, CH-CH₃); 1.50 (m_c, 1 H, CH); 2.15/ 2.42 (ddd/ ddd, *J* 16.3/ 10.8/ 3.3 Hz/ *J* 16.3/ 3.5/ 0.9 Hz, 2 H, CH₂); 7.32-7.52 (m, 5 H, CH_{arom}); 9.66 (dd, *J* 3.3/ 1.1 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.4/ -4.9 (Si(CH₃)₂); 13.9/ 14.6 (CH-CH₃); 46.0 (CH₂); 127.6/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.3 (CH_p); 137.1 (C_i); 203.1 (CO)

8.5.8.5 (*R*)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-pentanal (16d)

Darstellung: 3.7 mmol-Ansatz (Elektrophil: Ethyliodid)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 57 % (465 mg = 2.11 mmol) als farbloses Öl
C₁₃H₂₀OSi *M_r* = 220.38 g/mol *R_f* = 0.68 (Kieselgel; PE : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 70.85 % C 9.15 % H --- % N
gef.: 70.64 % C 9.35 % H --- % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -33.60^\circ$ (c = 1.00 in CH₂Cl₂, Enamin **14d**: >98 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.30/ 0.31 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.87 (t, *J* 7.4 Hz, 3 H, CH-CH₃); 1.30/ 1.37-1.45/ 1.52-1.65 (m_c/ m/ m, 3 H, CH-CH₂-CH₃); 2.31/ 2.41 (ddd/ ddd, *J* 16.8/ 8.3/ 2.6 Hz/ *J* 17.1/ 4.9/ 1.5 Hz, 2 H, CH₂-CHO); 7.31-7.38/ 7.46-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 9.67 (dd, *J* 2.6/ 1.6 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -4.3/ -4.0 (Si(CH₃)₂); 13.9 (CH₂-CH₃); 21.5 (CH); 23.2 (CH₃-CH₂); 44.2 (CH₂-CHO); 127.8/ 133.8 (CH_{m/o}); 129.1 (CH_p); 137.7 (C_i); 203.1 (CHO)

¹³C-NMR (C₆D₆/TMS) (des *E*-Enamins **14d, nur ein Diastereomer)**

δ = -4.7/ 3.8 (Si(CH₃)₂); 14.2 (CH₃-CH₂); 23.8/ 24.0/ 28.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂/ CH₂-CH₃); 32.3 (CH-Si); 49.4 (N-CH₂); 58.8 (N-CH); 60.6 (O-CH₃); 76.1 (CH₂-O); 98.6 (CH-CH=); 127.8/ 134.5 (CH_{m/o}); 128.9 (CH_p); 135.5 (=CH-N); 139.4 (C_i)

8.5.8.6 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hexanal (16e)

Darstellung: 5.0 mmol-Ansatz (Elektrophil: 1-Brompropan)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 60 % (7.33 mg = 2.99 mmol) als farbloses Öl
 $C_{14}H_{22}OSi$ $M_r = 234.41$ g/mol $R_f = 0.71$ (Kieselgel; PE : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 71.73 % C 9.46 % H --- % N
gef.: 71.92 % C 9.68 % H --- % N

M⁺: ber.: 234.14399 g/mol
gef.: 234.14399 g/mol

M⁺-CH₃: ber.: 219.1205 g/mol
gef.: 219.1205 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -37.6^\circ$ (c = 1.08 in CH₂Cl₂, Enamin **14e**: 98 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.30/0.31$ (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.83 (t, J 7.0 Hz, 3 H, CH₃); 1.13-1.52 (m, 5 H, CH₂-CH₂-CH); 2.24/ 2.41 (ddd/ ddd, J 17.0/ 8.0/ 2.7 Hz/ 16.8/ 4.6/ 1.5 Hz, 2 H, CH₂-CHO); 7.31-7.38/ 7.45-7.57 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 9.65 (dd, J 2.6/ 1.6 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = -4.4/ -4.3$ (Si(CH₃)₂); 14.1 (CH₃); 19.4 (CH); 22.4/ 32.7 (CH₂-CH₂); 44.7 (CH₂-CHO); 127.9/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.2 (CH_p); 137.7 (C_i); 203.2 (CHO)

8.5.8.7 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-heptanal (16f)

Darstellung: 4.7 mmol-Ansatz (Elektrophil: Butyliodid)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 64 % (747 mg = 3.00 mmol) als farbloses Öl
 $C_{15}H_{24}OSi$ $M_r = 248.44$ g/mol $R_f = 0.78$ (Kieselgel; Pentan : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 72.52 % C 9.74 % H --- % N
gef.: 72.51 % C 9.81 % H --- % N

M⁺: ber.: 248.15964 g/mol
gef.: 248.16067 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -35.8^\circ$ ($c = 1.44$ in CH_2Cl_2 , Enamin **14f**: >98 %de)
Lit.: keine

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = 0.30/0.31$ (s/ s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.83 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); $1.13\text{-}1.32/1.41\text{-}1.56$ (m/ m, 5/ 2 H, $\text{CH-(CH}_2)_3$); $2.29/2.41$ (ddd/ ddd, J 17.0/ 8.2/ 2.7 Hz/ J 16.8/ 4.7/ 1.5 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$); $7.31\text{-}7.37/7.45\text{-}7.52$ (CH_{arom}); 9.65 (dd, J 2.6/ 1.5 Hz, 1 H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CDCl}_3$)

$\delta = -4.4/ -4.0$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 13.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 19.6 (CH); $22.7/30.0/31.4$ ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$); 44.7 ($\text{CH}_2\text{-CHO}$); $127.8/133.8$ ($\text{CH}_{\text{m/o}}$); 129.1 (CH_p); 137.6 (C_i); 203.1 (CHO)

***E*-Enamin **14f** nur Hauptisomer:**

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3/TMS)

$\delta = -5.1/ -4.3$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 13.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); $22.3/23.4/28.3/29.7/31.0$ ($(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3/\text{N-CH-(CH}_2)_2$); 29.4 (CH-Si); 49.5 (N-CH₂); $58.8/60.3$ (N-CH/ O-CH₃); 75.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 100.3 (N-CH=); $127.2/134.0$ ($\text{CH}_{\text{m/o}}$); 128.4 (CH_p); 134.8 (N-CH=CH); 139.0 (C_i)

8.5.8.8 (*R*)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-tetradecanal (16g**)**

Darstellung: 4.7 mmol-Ansatz (Elektrophil: 1-Bromundecan)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 69 % (1124 mg = 3.24 mmol) als farbloses Öl
 $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{OSi}$ $M_r = 346.62$ g/mol Sdp.: 128°C (10^{-3} Torr)
 $R_f = 0.57$ (Kieselgel; PE : DE = 10 : 1)

CHN: ber.: 76.23 % C 11.05 % H --- % N
gef.: 76.40 % C 11.41 % H --- % N

M⁺: ber.: 346.269 g/mol
gef.: 346.267 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -26.35^\circ$ ($c = 1.38$ in CH_2Cl_2 , Enamin **14g**: >98 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.30/ 0.31 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.88 (t, *J* 6.9 Hz, 3 H, CH₂.CH₃); 1.10-1.36/ 1.40-1.55 (m/ m, 19 H/ 2 H, (CH₂)₁₀-CH); 2.28/ 2.41 (ddd/ ddd, *J* 16.8/ 8.2/ 2.7 Hz/ *J* 17.0/ 4.7/ 1.5 Hz, 2 H, CH-CH₂-CHO); 7.32-7.39/ 7.45-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 9.65 (dd, *J* 2.6/ 1.5 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -4.4/ -4.0 (Si(CH₃)₂); 14.1 (CH₃); 19.6 (CH); 22.7/ 29.3/ 29.3/ 29.4/ 29.6/ 29.6/ 29.7/ 29.6/ 30.3/ 31.9 ((CH₂)₁₀); 44.7 (CH-CH₂); 127.9/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.2 (CH_p); 137.7 (C_i); 203.2 (CO)

8.5.8.9 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-octadecanal (16h)

Darstellung: 5 mmol-Ansatz (Elektrophil: 1-Brompentadecan)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 63 % (1269 mg = 3.15 mmol) als farbloses Öl
C₂₆H₄₆OSi M_r = 402.33 g/mol R_f = 0.42 (Kieselgel; PE : DE = 20 : 1)

CHN: ber.: 77.54 % C 11.51 % H --- % N
gef.: 77.58 % C 11.70 % H --- % N

M⁺: ber.: 402.332 g/mol
gef.: 402.332 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -20.84^\circ$ (c = 1.07 in CH₂Cl₂, Enamin **14h**: 88 %de)
gef.: $[\alpha]_D = -22.61^\circ$ (c = 1.41 in CH₂Cl₂, Enamin **14h**: 95 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.30/ 0.31 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.88 (t, *J* 6.9 Hz, 3 H, CH₃); 1.13-1.34/ 1.47 (m/ m_c, 29 H, 14 x CH₂/ CH); 2.29/ 2.41 (ddd/ ddd, *J* 16.9/ 8.2/ 2.7 Hz/ *J* 16.8/ 4.7/ 1.4 Hz, 2 H, CH₂-CHO); 7.31-7.38/ 7.46-7.51 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 9.65 (dd, *J* 2.7/ 1.5 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -4.4/ -4.0 (Si(CH₃)₂); 14.1 (CH₃); 19.7 (CH); 22.7/ 29.3/ 29.4/ 29.5/ 5 x 29.6/ 3 x 29.7/ 30.4/ 32.0/ 44.7 (15 x CH₂); 127.9/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.2 (CH_p); 137.7 (C_i); 203.2 (CHO)

8.5.8.10 (S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-trimethylsilanyl-propanal (16j)**Darstellung:** 2.7 mmol-Ansatz (Elektrophil: Trimethylchlorsilan)**Reinigung:** Säulenchromatographie**Produkt:** 43 % (307 mg = 1.16 mmol) als farbloses Öl
C₁₄H₂₄OSi₂ M_r = 264.51 g/mol R_f = 0.64 (Kieselgel; PE : DE = 4 : 1)**CHN:** ber.: 63.57 % C 9.15 % H --- % N
gef.: 63.43 % C 9.39 % H --- % N**M⁺CH₃:** ber.: 249.114 g/mol
gef.: 249.114 g/mol**Drehwert:** gef.: [α]_D = -2.17° (c = 1.42 in CH₂Cl₂, Enamin **14j**: 93 %de)
Lit.: keine**¹H-NMR (CDCl₃/TMS)**δ = -0.05 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); 0.31/ 0.33 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂Ph); 0.84 (t, J 5.9 Hz, 1 H, CH); 2.51 (ABX-System, 2 H, CH₂); 7.30-7.36/ 7.45-7.51 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 9.58 (dd, J 1.2/ 1.1 Hz, 1 H, CHO)**¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)**δ = -2.3/ -1.3 (Si(CH₃)₂Ph); -0.3 (Si(CH₃)₃); 5.8 (CH); 41.0 (CH₂); 127.8/ 133.8 (CH_{m/o}); 129.1 (CH_p); 139.0 (C_i); 202.0 (CHO)**8.5.8.11 (S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-methylsulfanyl-propanal (16k)****Darstellung:** 2.7 mmol-Ansatz (Elektrophil: Methyldisulfid)**Reinigung:** Säulenchromatographie**Produkt:** 37 % (238 mg = 1.00 mmol) als farbloses Öl
C₁₂H₁₈OSSi M_r = 238.42 g/mol R_f = 0.52 (Kieselgel; PE : DE = 4 : 1)**CHN:** ber.: 60.45 % C 7.61 % H --- % N
gef.: 60.23 % C 7.58 % H --- % N**M⁺-CH₃:** ber.: 223.0613 g/mol
gef.: 223.0612 g/mol**Drehwert:** gef.: [α]_D = -089° (c = 1.34 in CH₂Cl₂, Enamin **14k**: 94 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.41/ 0.42 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 2.06 (2.02) (s, 3 H, S-CH₃); 2.45 (dd, *J* 8.4/ 5.0 Hz, 1 H, CH); 2.62/ 2.70 (ddd/ ddd, *J* 17.6/ 8.5/ 2.2 Hz/ 17.6/ 4.9/ 1.2 Hz, 2 H, CH₂); 7.33-7.42/ 7.51-7.58 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 9.72 (dd, *J* 2.2/ 1.2 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -4.7/ -4.0 (Si(CH₃)₂); 17.2 (SCH₃); 26.4 (CH); 45.6 (CH₂); 127.9/ 134.0 (CH_{m/o}); 129.6 (CH_p); 136.2 (C_i); 201.6 (CHO)

8.5.8.12 (S)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-4-phenyl-butanal (16l)

Darstellung: 2.7 mmol-Ansatz (Elektrophil: Benzylbromid)

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 21 % (160 mg = 0.567 mmol) als farbloses Öl
C₁₈H₂₂OSi *M_r* = 282.45 g/mol *R_f* = 0.45 (Kieselgel; PE : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 76.54 % C 7.85 % H --- % N
gef.: 76.57 % C 7.95 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber.: 267.120 g/mol
gef.: 267.119 g/mol

Drehwert: gef.: [α]_D = -15.9° (c = 0.95 in CH₂Cl₂, Enamin **14l**: 48 %de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.30/ 0.31 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 1.84 (m_c, 1H, CH); 2.24-2.46/ 2.88 (m/ m_c, 4H, CH₂-CH-CH₂); 7.10 (d/ *J* 7.6 Hz, 2 H, CH_o); 7.16 (t, *J* 6.9 Hz, 1 H, CH_p); 7.23 (t, *J* 7.4 Hz, 2 H, CH_m); 7.32-7.41/ 7.48-7.56 (m/ m, 3 H/ 2 H, CH_{arom}), 9.31 (s, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = -4.5/ -4.2 (Si(CH₃)₂); 22.4 (CH); 36.2 (CH₂-Ph); 43.9 (CH₂-CHO); 126.2/ 129.3 (2 x CH_p); 127.9/ 128.4/ 128.9/ 133.9 (2 x CH_{m/o}); 137.1/ 141.2 (2 x C_i); 202.4 (CHO)

8.5.8.13 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hex-5-enal (16m)**Darstellung:** 2.7 mmol-Ansatz (Elektrophil: Allylbromid)**Reinigung:** Säulenchromatographie**Produkt:** 29 % (182 mg = 0.783 mmol) als farbloses Öl
 $C_{14}H_{20}OSi$ $M_r = 232.39$ g/mol $R_f = 0.66$ (Kieselgel; Pentan : DE = 4 : 1)**CHN:**
ber.: 72.36 % C 8.67 % H --- % N
gef.: 70.99 % C 8.71 % H --- % N
gef.: 72.04 % C 9.13 % H --- % N**M⁺:**
ber.: 232.1283 g/mol
gef.: 232.1281 g/mol**Drehwert:** gef.: $[\alpha]_D = -3.34^\circ$ (c = 1.4 in CH_2Cl_2 , Enamin **14m**: 58 %de)
Lit.: keine**¹H-NMR (CDCl₃/TMS)** $\delta = 0.31/0.32$ (s/s, 6 H, $Si(CH_3)_2$); $1.60/1.76/2.25-2.40$ (m_c/m_c/m, 1/1/3 H, $\underline{CH_2}-\underline{CH}-\underline{CH_2}$); 4.95 (dd, J 8.3/1.3 Hz, 2 H, $CH_2=$); 5.66 (m_c, 1 H, $=CH-$); $7.30-7.40/7.44-7.53$ (m/m, 5 H, CH_{arom}); 9.65 (t, J 1.8 Hz, 1 H, CHO)**¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)** $\delta = -4.4/-4.1$ ($Si(CH_3)_2$); 19.6 (CH); 34.6 ($\underline{CH_2}-CH=$); 43.9 ($\underline{CH_2}-CHO$); 116.3 ($CH_2=$); $127.9/133.9$ ($CH_{m/o}$); 129.2 (CH_p); 137.3 (C_i); 138.0 ($CH=$); 202.6 (CHO)**8.5.8.14 (R)-(-)-3-(Trimethyl-silanyl)-heptanal (19a)****Darstellung:** 3 mmol-Ansatz**Reinigung:** Säulenchromatographie**Produkt:** 68 % (127 mg = 2,0 mmol) als farbloses Öl
 $C_{10}H_{22}OSi$ $M_r = 186,37$ g/mol $R_f = 0,78$ (Kieselgel; Pentan : DE = 4 : 1)**Drehwert:** gef.: $[\alpha]_D = -40,9^\circ$ (c = 1,0 in CH_2Cl_2 ; Enamin **17a**: >98%de)
Lit.: keine**CHN:**
ber.: 64,45% C 11,90% H --- % N
gef.: 64,16% C 12,07% H --- % N

M⁺(Säure)-CO₂: Zur Säure oxidiert:
ber.: 187,115 g/ mol
gef.: 187,115 g/ mol

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -0.03 (s, 9 H, Si(CH₃)₃); 0.83 (t, *J* 7.0 Hz, 3 H, CH₃); 1.10-1.31/ 1.37-1.49 (m/ m, 6 H/ 1 H, (CH₂)₃-CH) 2.28/ 2.38 (ddd/ ddd, *J* 16.8/ 8.8/ 2.8 Hz/ *J* 16.7/ 5.1/ 1.7 Hz, 2 H, CH₂-CHO), 9.74 (dd, *J* 2.8/ 1.8 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = -2.6 (Si(CH₃)₃); 13.9 (CH₃); 20.0 (CH); 22.8/ 30.0/ 31.4 ((CH₂)₃); 44.7 (CH₂-CHO); 203.5 (CHO)

8.5.8.15 (R)-(-)-3-(Methyl-diphenyl-silanyl)-heptanal (19b)

Darstellung: 2.7 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 39 % (333 mg = 1.06 mmol) als farbloses Öl
C₂₀H₂₆OSi M_r = 310.51 g/mol R_f = 0.56 (Kieselgel; PE : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 77.36 % C 8.44 % H --- % N
gef.: 77.51 % C 8.77 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber.: 295.151 g/mol
gef.: 295.151 g/mol

Drehwert: gef.: [α]_D = -24.05° (c = 1.95 in CH₂Cl₂; Enamin **17b**: >97%de)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.58 (s, 3 H, Si(CH₃)); 0.78 (t, *J* 7.0 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1.07-1.35/ 1.58 (m/ m_c, 6 H, (CH₂)₃); 1.94 (m_c, 1 H, CH); 2.36/ 2.52 (ddd/ ddd, *J* 17.3/ 8.5/ 2.6 Hz/ 17.3/ 4.0/ 1.3 Hz, 2 H, CH₂-CHO); 7.31-7.41/ 7.49-7.56 (m/ m, 10 H, 2 x CH_{arom}); 9.65 (dd, *J* 2.6/ 1.1 Hz, 1 H, CHO)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.7 (Si(CH₃)); 13.8 (CH₂-CH₃); 17.9 (CH); 22.6/ 29.7/ 31.7 (3 x CH₂); 44.9 (CH₂-CHO); 127.9/ 128.0/ 134.7/ 134.7 (2 x CH_{m/o}); 129.4/ 129.4 (2 x CH_p); 135.6/ 135.7 (2 x C_i); 202.8 (CHO)

8.6 Reduktion der Aldehyde

8.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem 25 ml Einhalskolben mit Dreiwegehahn und unter Argon werden 3 mmol des Aldehyds **16** mit 10 ml absolutem Ether versetzt und auf 0 °C gekühlt. Mit einer Einwegspritze werden 0.65 äq. (1.95 mmol) einer 1 molaren Lösung Lithiumaluminiumhydrid in THF zuge tropft. Die Lösung wird noch 1 h bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Hydrolyse wird sie wieder auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 5 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird noch mit 10 ml ges. Ammoniumchloridlösung und 5 ml 4N-Salzsäure versetzt und 3-mal mit 10 ml Ether ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen werden über eine Kieselgelsäule (25 x 3cm) mit einem Petrolether-Diethylether-Gemisch chromatographiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und an der Ölpumpe vom Lösungsmittel befreit.

8.6.1.1 (*R*)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-phenyl-propanol (**20b**)

Darstellung: 2.50 mmol-Ansatz

Reinigung: Kugelrohrdestillation oder Säulenchromatographie

Produkt: 96 % (649 mg = 2.404 mmol) als farbloses Öl
 $C_{17}H_{22}OSi$ $M_r = 270.44 \text{ g/mol}$ Sdp.: 110 °C ($10^{-1.7}$ Torr)
 $R_f = 0.22$ (Kieselgel; PE : DE = 3 : 1)

CHN:	ber.:	75.50 % C	8.20 % H	--- % N
	gef.:	75.19 % C	7.93 % H	--- % N

M⁺-CH₃:	ber.:	255.121 g/mol
	gef.:	255.122 g/mol

Drehwert:	gef.:	$[\alpha]_D = +26.42^\circ$	(c = 0.95 in CH ₂ Cl ₂ , Edukt 16b : 95 %ee)
	Lit.:	⁵⁹ kein Drehwert angegeben	

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.17/ 0.24 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 1.35 (s_{breit}, 1 H, OH); 1.95 (m_c, 2 H, CH-CH₂); 2.36 (dd, J 11.5/ 4.2 Hz, 1 H, CH); 3.36/ 3.47 (ddd/ ddd, J 10.3/ 7.6/ 7.3 Hz/ J 10.6/ 7.3/ 4.7 Hz, 2 H, CH₂OH); 6.89-7.42 (m, 10 H, 2 x CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.4/ -4.0 (Si(CH₃)₂); 32.4 (CH-CH₂); 32.6 (CH); 62.1 (CH₂OH); 124.8/ 129.1 (2 x CH_p); 127.6/ 127.9/ 128.1/ 134.1 (2 x CH_{m/o}); 137.3/ 142.2 (2 x C_i)

8.6.1.2 (R)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-butanol (20c)

Darstellung: 3.22 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie oder Kugelrohrdestillation

Produkt: 98 % (666 mg = 3.196 mmol) als farbloses Öl
 C₁₂H₂₀OSi M_r = 208.37 g/mol Sdp.: 70 °C (10^{-1.5} Torr)
 R_f = 0.65 (Kieselgel; PE : DE = 1 : 2)

CHN: ber.: 69.19 % C 9.68 % H --- % N
 gef.: 69.39 % C 9.91 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber: 193.1048 g/mol
 gef: 193.1046 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +14.29^\circ$ (c = 1.47 in CH₂Cl₂, Edukt **16c**: 97 %ee (*R*))
 gef.: $[\alpha]_D = -11.67^\circ$ (c = 1.50 in CH₂Cl₂, Edukt **16c**: -74 %ee (*S*))
 Lit.: ¹¹⁸ kein Drehwert

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.35/0.36 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.95 (d, J 5.6 Hz, 3 H, CH-CH₃); 0.95-1.04 (m, 1 H, CH-Si); 1.29-1.39/1.73 (m/ m_c, 2 H, CH-CH₂); 1.41 (s_{breit}, 1 H, OH); 3.56/3.66 (ddd erscheint als dt/ ddd, J 10.4/ 7.4 Hz/ J 10.4/ 7.9/ 4.7 Hz, 2 H, CH₂-OH); 7.30-7.36/ 7.46-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.2/ -4.8 (Si(CH₃)₂); 13.9 (CH-CH₃); 15.4 (CH); 34.6 (CH-CH₂); 61.8 (CH₂-OH); 127.7/ 133.9 (CH_{m/o}); 128.9 (CH_p); 138.3 (C_i)

8.6.1.3 (*R*)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-pentanol (20d)

Darstellung: 0.639 mmol-Ansatz

Reinigung: Kieselgelsäule

Produkt: 88 % (548 mg = 2.464 mmol) als farbloses Öl
 $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OSi}$ $M_r = 222.39$ g/mol $R_f = 0.25$ (Kieselgel; PE : DE = 1 : 1)

CHN: ber.: 70.21 % C 9.97 % H --- % N
gef.: 70.26 % C 10.05 % H --- % N

M^+ -CH₃: ber.: 207.12052 g/mol
gef.: 207.12171 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +5.21^\circ$ ($c = 0.96$ in CH_2Cl_2 , Edukt **16d**: >95 %ee)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl_3/TMS)

$\delta = 0.28/0.29$ (s/ s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.88 (t, J 7.4 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); $0.79\text{-}0.90/1.35/1.54/1.68$ (m/ $m_c/ m_c/ m_c$, 5 H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$); 1.42 (s_{breit} , 1 H, OH); $3.49/3.57$ (ddd/ ddd, J 10.3/ 8.1/ 6.9 Hz/ J 10.4/ 8.4/ 5.6 Hz, 2 H, CH_2OH); $7.28\text{-}7.37/7.46\text{-}7.53$ (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CDCl}_3$)

$\delta = -4.1/ -3.8$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 13.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 22.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 23.3 (CH); 32.4 (CH-CH_2); 62.4 (CH_2OH); $127.7/133.8$ ($\text{CH}_{m/o}$); 128.8 (CH_p); 138.9 (C_i)

8.6.1.4 (*R*)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hexanol (20e)

Darstellung: 1.88 mmol-Ansatz

Reinigung: Kugelrohrdestillation oder Säulenchromatographie

Produkt: 91 % (403 mg = 1.71 mmol) als farbloses Öl
 $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OSi}$ $M_r = 236.43$ g/mol Sdp.: 72°C $10^{-2.1}$ Torr
 $R_f = 0.37$ (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)

CHN: ber.: 71.12 % C 10.23 % H --- % N
gef.: 71.18 % C 10.39 % H --- % N

M^+ -CH₃: ber.: 221.1361 g/mol
gef.: 221.1356 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -1.02^\circ$ ($c = 1.27$ in CH_2Cl_2 (Edukt **16e**: 98 %ee))
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.28/ 0.29 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.83 (t, *J* 6.9 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 0.90 (m_c, 1 H, CH); 1.16-1.48/ 1.53/ 1.69 (m/ m_c/m_c, 7 H, CH₂-CH₂-CHOH-CH₂); 3.49/ 3.57 (ddd/ ddd, *J* 10.3/ 8.2/ 6.8 Hz/ *J* 10.3/ 8.5/ 5.6 Hz, 2 H, CH₂OH); 7.31-7.36/ 7.48-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -4.2/ -3.8 (Si(CH₃)₂); 14.3 (CH₃); 21.2 (CH); 22.5/ 32.3/ 33.1 (CH₃-CH₂-CH₂-CH-CH₂); 62.5 (CH₂OH); 127.7/ 133.8 (CH_{m/o}); 128.8 (CH_p); 138.9 (C_i)

8.6.1.5 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-heptanol (20f)

Darstellung: 4.1 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 97 % (994 mg = 3.969 mmol) als farbloses Öl
C₁₅H₂₆OSi *M_r* = 250.45 g/mol *R_f* = 0.37 (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)

CHN: ber.: 71.93 % C 10.46 % H --- % N
gef.: 71.96 % C 10.55 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber.: 235.152 g/mol
gef.: 235.151 g/mol

Drehwert: gef.: [α]_D = -1.03° (c = 1.55 in CH₂Cl₂, Edukt **16f**: >98 %ee)
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.27/ 0.28 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.83 (t, *J* 6.8 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 0.79-0.91/ 1.13-1.34/ 1.38-1.58/ 1.69 (m/ m/ m/ m_c, 9 H, (CH₂)₃CHCH₂); 1.40 (s_{breit}, 1 H, OH); 3.48/ 3.56 (ddd/ ddd, *J* 10.3/ 8.2/ 6.8 Hz/ *J* 10.3/ 8.5/ 5.6 Hz, 2 H, CH₂OH); 7.29-7.35/ 7.46-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -4.2/ -3.7 (Si(CH₃)₂); 14.0 (CH₃); 21.4 (CH); 23.0/ 29.6/ 31.6/ 33.1 ((CH₂)₃CHCH₂); 62.5 (CH₂OH); 127.7/ 133.8 (CH_{m/o}); 128.9 (CH_p); 138.9 (C_i)

8.6.1.6 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-tetradecanol (20g)**Darstellung:** 2.05 mmol-Ansatz**Reinigung:** Kieselgelsäule**Produkt:** 91 % (650 mg = 1.868 mmol) als farbloses Öl
 $C_{22}H_{40}OSi$ $M_r = 348.64$ g/mol $R_f = 0.48$ (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)**CHN:** ber.: 75.79 % C 11.56 % H --- % N
gef.: 75.63 % C 11.81 % H --- % N**M⁺-CH₃:** ber.: 333.261 g/mol
gef.: 333.262 g/mol**Drehwert:** gef.: $[\alpha]_D = -1.02^\circ$ (c = 1.17 in CH₂Cl₂, Edukt **16g**: 98 %ee)
Lit.: keine**¹H-NMR (CDCl₃/TMS)** $\delta = 0.28/ 0.29$ (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.88 (t, *J* 6.8 Hz, 3 H, CH₃); 1.14-1.35/ 1.40-1.48/ 1.68 (m/ m/ m_c, 24 H, (CH₂)₁₀-CHOH-CH₂); 3.49/ 3.57 (ddd/ ddd, *J* 10.3/ 8.1/ 6.8 Hz/ *J* 10.3/ 8.4/ 5.7 Hz, 2 H, CH₂OH); 7.30-7.36/ 7.47-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom})**¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)** $\delta = 4.1/ -3.8$ (Si(CH₃)₂); 14.0 (CH₃); 21.5 (CH); 22.7/ 29.3/ 29.4/ 29.4/ 29.5/ 29.5/ 29.6/ 29.9/ 30.0/ 31.9/ 33.23 (11 x CH₂); 62.6 (CH₂OH); 127.7/ 133.8 (CH_{m/o}); 128.8 (CH_p); 139.0 (Ci)

8.7 Oxidation der Aldehyde

8.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

2 mmol des Aldehyds **16** werden in einem 10 ml-Kolben mit 2 ml Wasser und 2 ml 30 %igem Wasserstoffperoxid versetzt und bei 50 °C 10 h unter Rückfluss heftig gerührt. Die abgekühlte Lösung wird mit 1 ml 4N-Salzsäure versetzt und anschließend ausgeethert.

1. Reinigungsmethode

Die Etherphase wiederum wird mit 4N-Natronlauge ausgewaschen, wobei die Säure als Carboxylat in die wässrige Phase übergeht. Die alkalische Phase wird wiederum ausgeethert und anschließend vorsichtig mit 4N-Salzsäure angesäuert. Diese wiederum wird ausgeethert, wobei die Säure wieder in die organische Phase wechselt. Das Lösungsmittel wird über Magnesiumsulfat getrocknet und abgesaugt und die Säure wird am Rotationsverdampfer und an der Ölpumpe von Lösungsmittelspuren befreit.

2. Reinigungsmethode

Die Lösung wird mit 10 ml Ether, 0.5 ml 4N-HCl und 2 ml NaCl versetzt und anschließend mit 3-mal 20 ml Ether ausgeethert. Die Reinigung erfolgt über Kieselgelchromatographie und anschließendem Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels an der Ölpumpe.

8.7.1.1 (R)-(+)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-3-phenyl-propansäure (23b)

Darstellung: 2.2 mmol-Ansatz

Reinigung: sauer-alkalisch-sauer und umkristallisiert aus Hexan oder Säulenchromatographie

Produkt: 76 % (0.473 mg = 1.67 mmol) als weiße stäbchenförmige Kristalle
 $C_{17}H_{20}O_2Si$ $M_r = 284.42$ g/mol Smp: 95 °C (Lit 99-100 °C)⁵⁹
 $R_f = 0.34$ (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)

CHN: ber.: 71.79 % C 7.09 % H --- % N
gef.: 71.76 % C 7.08 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber.: 269.0997 g/mol
gef.: 269.1013 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +5.48^\circ$ (c = 1.04 in CH₂Cl₂, Edukt **16b**: 78 %ee)
Lit.: $[\alpha]_D = +3^\circ$ (c = 1.0 in CH₂Cl₂, (R))¹¹⁹

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.19/ 0.22 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); überlagertes ABC-System: CH-CH₂; 2.61 (dd, *J* 14.5/ 2.9 Hz, 1 H); 2.65-2.80 (m; 2 H); 6.91 (d, *J* 7.21 Hz, 2 H, CH_o); 7.08 (t, *J* 7.3 Hz, 1 H, CH_p); 7.18 (t, *J* 7.4 Hz, 2 H, CH_m); 7.26-7.40 (m, 5 H, CH_{arom}); 11.0 (S_{breit}, 1 H, COOH)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.4/ -4.1 (Si(CH₃)₂); 32.1 (CH); 34.6 (CH₂); 125.1/ 129.4 (2 x CH_p); 127.5/ 127.8/ 128.1/ 134.1 (2 x CH_{m/o}); 136.4/ 141.5 (2 x C_i); 178.1 (COOH)

8.7.1.2 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-butansäure (23c)

Darstellung: 1.54 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 48 % (164 mg = 0.739 mmol) des farblosen Öls
C₁₂H₁₈O₂Si M_r = 222.36 g/mol R_f = 0.28 (Kieselgel PE : DE = 2 : 1)

CHN: ber.: 64.82 % C 8.16 % H --- % N
gef.: 64.81 % C 8.20 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber.: 207.084 g/mol
gef.: 207.085 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -5.91^\circ$ (c = 2.25 in CHCl₃, Edukt **16c**: = 98 %ee)
Lit.: $[\alpha]_D = -6.1^\circ$ (c = 2.07 in CHCl₃, (R))⁵⁹

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.29 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 1.01 (d, *J* 7.31 Hz, 3 H, CH-CH₃); 1.42 (m_c, 1 H, CH); 2.06/ 2.42 (dd/ dd, *J* 15.4/ 11.3 Hz/ *J* 15.5/ 3.8 Hz, 2 H, CH₂); 7.31-7.38/ 7.46-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 10.0,-11.00 (S_{breit}, 1 H, COOH)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -5.4/ -5.0 (Si(CH₃)₂); 14.4 (CH₃); 16.4 (CH); 36.6 (CH₂); 127.8/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.2 (CH_p); 137.1 (C_i); 180.3 (COOH)

8.7.1.3 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-pentansäure (23d)

Darstellung: 3.43 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 74 % (603 mg = 2.55 mmol) als farbloses Öl
 $C_{13}H_{20}O_2Si$ $M_r = 236.38$ g/mol $R_f = 0.55$ (Kieselgel; PE : DE = 1 : 1)
 $R_f = 0.76$ (Kieselgel; PE : DE = 1 : 3)

CHN: ber.: 66.05 % C 8.53 % H --- % N
 gef.: 65.86 % C 8.61 % H --- % N

$M^+ - CH_3$: ber.: 221.099 g/mol
 gef.: 221.099 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -11.56^\circ$ (c = 1.0 in CH_2Cl_2 , Edukt **16d**: 98 %ee)
 Lit.: ⁶² kein Drehwert angegeben

¹H-NMR ($CDCl_3$ /TMS)

$\delta = 0.19/0.20$ (s/ s, 6 H, $Si(CH_3)_2$); 0.89 (t, J 7.3 Hz, 3 H, CH_3); 1.29-1.40 (m, 2 H, CH_2); 1.57 (m_c, 1 H, CH); 2.25/ 2.37 (dd/ dd, J 15.9/ 8.4 Hz/ J 15.9/ 4.9 Hz, 2 H, \underline{CH}_2 -COOH); 7.31-7.36/ 7.47-7.52 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR ($CDCl_3$ /TMS)

$\delta = -4.2/ -4.0$ ($Si(CH_3)_2$); 13.5 (CH_3); 23.1 (\underline{CH}_2 - CH_3); 23.8 (CH); 34.3 (\underline{CH}_2 -COOH); 127.8/ 133.9 ($CH_{m/o}$); 129.1 (CH_p); 137.9 (C_i); 179.9 (COOH)

8.7.1.4 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-hexansäure (23e)

Darstellung: 2.8 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 73 % (510 mg = 2.04 mmol) als farbloses Öl
 $C_{14}H_{22}O_2Si$ $M_r = 250.41$ g/mol $R_f = 0.62$ (Kieselgel; PE : DE = 1 : 2)

CHN: ber.: 67.15 % C 8.86 % H --- % N
 gef.: 66.20 % C 9.00 % H --- % N

$M^+ - CH_3$: ber.: 235.115 g/mol
 gef.: 235.113 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -15.44^\circ$ (c = 1.14 in CH_2Cl_2 , Edukt **16e**: 96 %ee)
 Lit.: ⁶² kein Drehwert

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.26/ 0.30 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.83 (t, *J* 6.9 Hz, 3 H, CH₃); 1.18-1.50 (m, 5 H, CH₂-CH₂-CH); 2.23/ 2.37 (dd/ dd, *J* 15.7/ 8.1 Hz, *J* 15.7/ 5.6 Hz, 2 H, CH₂-COOH); 7.32-7.36/ 7.47-7.51 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/ CDCl₃)

δ = -4.3/ -4.1 (Si(CH₃)₂); 14.1 (CH₃); 21.7/ 21.9 (CH₂-CH₂); 32.6 (CH₂-COOH); 34.9 (CH); 127.8/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.0 (CH_p); 137.9 (C_i); 180.4 (COOH)

8.7.1.5 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-heptansäure (23f)

Darstellung: 3.4 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 69 % (620 mg = 2.34 mmol) als farbloses Öl
C₁₅H₂₄O₂Si M_r = 264.43 g/mol R_f = 0.53 (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)

CHN:	ber.:	68.13 % C	9.15 % H	--- % N
	gef.:	68.08 % C	9.28 % H	--- % N

M⁺-CH₃:	ber.:	249.131 g/mol
	gef.:	249.132 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -14.31^\circ$ (c = 1.02 in CH₂Cl₂, Edukt **16f**: >98 %ee)
Lit.: ⁶² kein Drehwert

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.3/ 0.3 (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.82 (t, *J* 6.8 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1.12-1.55 (m, 7 H, (CH₂)₃CH); 2.24/ 2.37 (dd/ dd, *J* 15.9/ 8.4 Hz/ 15.9/ 5.3 Hz, 2 H, CH₂-COOH); 7.30-7.36/ 7.46-7.53 (m/ m, 5 H, CH_{arom}); 10.0-10.5 (s_{breit}, 1 H, COOH)

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = -4.3/ -4.1 (Si(CH₃)₂); 13.8 (CH₂-CH₃); 21.7 (CH); 22.7/ 29.9/ 30.9/ 34.8 (4 x CH₂); 127.8/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.0 (CH_p); 137.8 (C_i); 180.5 (COOH)

8.7.1.6 (R)-(-)-3-(Dimethyl-phenyl-silanyl)-tetradecansäure (23g)

Darstellung: 1.85 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 491 mg (1.34 mmol = 73 %) als farbloses Öl
 $C_{22}H_{38}O_2Si$ $M_r = 362.62$ g/mol $R_f = 0.53$ (Kieselgel; Pentan : DE = 4 : 1)

CHN: ber.: 72.87 % C 10.56 % H --- % N
gef.: 72.82 % C 10.64 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber.: 347.2406 g/mol
gef.: 347.2416 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -8.60^\circ$ (c = 2.14 in CH₂Cl₂, Edukt **16g**: >98 %ee)
Lit: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.30/0.30$ (s/ s, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.88 (t, J 6.8 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1.12-1.53 (m, 21 H, (CH₂)₁₀CH); 2.24/ 2.37 (dd/ dd, J 16.0/ 8.3 Hz/ J 16.0/ 5.3 Hz, 2 H, CH₂-COOH); 7.30-7.37/ 7.46-7.54 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = -4.3/ -4.1$ (Si(CH₃)₂); 14.1 (CH₂-CH₃); 21.8 (CH); 22.7/ 28.8/ 29.3/ 29.4/ 29.6/ 29.6/ 29.6/ 29.7/ 30.2/ 31.9/ 34.8 (11 x CH₂); 127.8/ 133.9 (CH_{m/o}); 129.0 (CH_p); 137.9 (C_i); 180.2 (COOH)

8.8 Oxidative Desilylierung

8.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem 25 ml Einhalskolben wird 1 mmol der Silylverbindung in 2 ml Methylendichlorid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden mit einer Einwegspritze 3 mmol (0.486 g) Tetrafluorbor säure in Ether innerhalb von 5 min zugetropft, noch weitere 10 min bei 0 °C und anschließend 45 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird erst am Rotationsverdampfer und anschließend an der Ölpumpe abgezogen. Der Rückstand wird in 2 ml THF und 2 ml Methanol gelöst und anschließend mit 2.5 mmol (0.14 g) Kaliumfluorid und 13 mmol (1.3 g) Kaliumhydrogencarbonat versetzt. Die Suspension wird wieder auf 0 °C gekühlt und es wird mit einer Einwegspritze 1.5 ml Wasserstoffperoxid zugetropft.

Die Lösung wird mit 10 ml Ether versetzt und mit 4N-HCl angesäuert. Die Suspension wird mit weiteren 50 ml Ether durch Cellite und eine Glasfritte filtriert. Das Filtrat wird mit 3-mal 10 ml Ether ausgeethert und die vereinigten organischen Phasen über Nacht über Magnesiumsulfat getrocknet. Die abschließende Reinigung erfolgt entweder über Mikrodestillation oder Platten- oder Säulenchromatographie.

8.8.2 Fluorsilane

Exemplarisch wurden die folgenden 3 Fluorsilane isoliert und charakterisiert.

8.8.2.1 4-Phenyl-4-(fluoro-dimethyl-silanyl)-butan-2-on (7n)

Darstellung: 16.7 mmol (**racemisch**)

Reinigung: Kugelrohrdestillation

Produkt: 3.034 g (13.6 mmol = 81 %) als farbloses Öl
 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FOSi}$ $M_r = 224.35 \text{ g/mol}$ Sdp.: 68 °C ($10^{-3.5}$ Torr)

CHN:	ber.:	64.24 % C	7.64 % H	--- % N
	gef.:	64.44 % C	7.89 % H	--- % N

¹H-NMR (CDCl₃/Dioxan)

δ = 0.14/0.21 (d/ d, J 7.5/7.5 Hz, 6 H, Si(CH₃)₂); 2.10 (s, 3 H, (CO)CH₃); 2.84 (m_c, 1 H, CH); 2.81/ 3.04 (dd/ dd, J 17.4/4.8 Hz/ J 17.3/9.7 Hz, 2 H, CH₂); 7.08-7.30 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = -3.1/ -2.6 (d/ d, J 14.8/ 14.5 Hz, Si(CH₃)₃); 29.9 ((CO)CH₃); 31.5 (d, J 12.9 Hz, CH); 43.2 (CH₂); 125 (CH_p); 127.6/ 128.5 (CH_{m/o}); 140.6 (C_i); 207.4 (CO)

8.8.2.2 (R)-4-Phenyl-4-(fluoro-methyl-phenyl-silanyl)-butan-2-on (7p)

Darstellung: 0.96 mmol-Ansatz (Ausgangsverbindung: **7c**)

Reinigung: Kugelrohrdestillation

Produkt: 74 mg (0.26 mmol = 27 %) als farbloses Öl, (Diastereomerenverhältnis = 1 : 1)
C₁₇H₁₉FOSi M_r = 286.4 g/mol Sdp.: 80 °C (10⁻⁴ mbar)

Difluorverbindung:

CHN:	ber.:	57.58 % C	6.18 % H	--- % N
	gef.:	57.58 % C	5.95 % H	--- % N

M⁺:	ber.:	286.119 g/mol
	gef.:	286.117 g/mol

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.33/ 0.42 (d/ d, J 7.4 Hz/ J 7.3 Hz, 3 H, Si-CH₃); 1.98/ 2.02 (s/ s, 3 H, CO-CH₃); 2.77-2.92/ 2.98-3.10 (m, 3 H, CH-CH₂); 6.95-7.49 (m, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = -4.1/ -3.8 (d/ d, J 0.20 Hz/ J 0.2 Hz, Si-CH₃); 29.9 (d, J 0.1 Hz, CO-CH₃); 31.2/ 31.6 (d/ d, J 0.2 Hz/ J 0.2 Hz, CH); 43.4 (d, J 0.1 Hz, CH₂); 125.6 (d, J 0.1 Hz, CH_{arom}); 127.9 (d, J 0.1 Hz, CH_{arom}); 128.1 (d, J 0.1 Hz, CH_{arom}); 128.5 (d, J 0.1 Hz, CH_{arom}); 130.5 (d, J 0.1 Hz, CH_{arom}); 133.2 (d, J 0.1 Hz, C_i); 133.7 (dd, J 0.2/ 0.1 Hz, CH_{arom}); 140.1 (d, J 0.1 Hz, C_i); 207.0 (d, J 0.3 Hz, CO)

8.8.2.3 (*R*)-(-)-1-Phenyl-1-(fluoro-dimethyl-silanyl)-nonan-3-on (9k)

Darstellung: 3 mmol-Ansatz

Reinigung: Kugelrohrdestillation

Produkt: 380 mg (1.29 mmol = 43 %) als farbloses Öl
 $C_{17}H_{27}FOSi$ $M_r = 294.48$ g/mol Sdp.: 81 °C (10^{-2} mbar)

CHN: ber.: 69.34 % C 9.25 % H --- % N
 gef.: 69.27 % C 9.35 % H --- % N

M⁺: ber.: 294.1815 g/mol
 gef.: 274.1807 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -20.88$ ($c = 1.36$ in CH_2Cl_2 , Edukt **9a**: 95 %ee)
 Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.11/0.18$ (d/ d, J 7.5/ 7.4 Hz, 6 H, Si(CH₃)₂); 0.85 (t, J 7.2 Hz, 3 H, CH₂-CH₃); 1.13-1.28 (m, 6 H, (CH₂)₃-CH₃); 1.49 (m_c, 2 H, CO-CH₂-CH₂); 2.33 (m_c, 2 H, CO-CH₂-CH₂); 2.78-2.89/ 2.93-3.3 (m/ m, 3 H, CH-CH₂); 7.07 (d, J 7.2 Hz, 2 H, C_o); 7.11 (t, J 7.4 Hz, 1 H, CH_p); 7.24 (t, J 7.24 Hz, 2 H, CH_m)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = -0.03/ -0.02$ (d/ d, J 0.15/ 0.15 Hz, 6 H, Si(CH₃)₂); 14.0 (CH₂-CH₃); 22.4/ 23.7/ 28.8/ 31.5 ((CH₂)₄-CH₃); 31.7 (CH); 42.6/ 43.0 (CH₂-CO-CH₂); 125.4 (CH_p); 127.8/ 128.6 (CH_{m/o}); 141.0 (C_i); 209.8 (CO)

8.8.3 β -Hydroxyketone

8.8.3.1 (*R*)-(+)-4-Hydroxy-4-phenyl-butan-2-on (7o)

Darstellung: a) 2 mmol-Ansatz (metallieren, silylieren, fluorieren und oxidieren)
 b) 1.8 mmol-Ansatz (fluorieren und oxidieren)

Reinigung: 3 Kieselgelplatten

Produkt: a) 78 % (256 mg = 1.56 mmol) als farbloses Öl
 b) 97 % (286 mg = 1.75 mmol) als farbloses Öl
 $C_{10}H_{12}O_2$ $M_r = 164.20$ g/mol
 $R_f = 0.37$ (Kieselgel; Hexan : Ether = 1 : 1)
 $R_f = 0.58$ (Kieselgel; TBME : Hexan = 4 : 1)

CHN: ber.: 73.15 % C 7.37 % H --- % N
gef.: 72.96 % C 7.50 % H --- % N

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +70.4^\circ$ ($c = 1.12$ in CHCl_3 , Edukt **7a**: 83 %ee)
Lit.: $[\alpha]_D = -67.8^\circ$ ($c = 0.14$ in CHCl_3 , (S))¹²⁰
Lit.: $[\alpha]_D = -43.5^\circ$ ($c = 0.015$ in CHCl_3 , (S))¹⁰²

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 2.15$ (s, 3 H, CH_3); 2.77/ 2.87 (dd/ dd, J 17.4/ 3.3 Hz/ J 17.4, 9.2 Hz, 2 H, CH_2); 3.47 (S_{breit} , 1 H, OH); 5.11 (dd, J 9.2/3.3 Hz, 1 H, CH); 7.23-7.35 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 30.7$ (CH_3); 52.0 (CH_2); 69.8 (CH); 125.6/ 128.5 ($\text{CH}_{\text{m/o}}$); 127.6 (CH_p); 142.9 (C_i); 208.9 (C=O)

8.8.3.2 (S)-(-)-3-Hydroxy-1,3-diphenyl-propan-1-on (5d)

Darstellung: 1.3 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie

Produkt: 285 mg (1.26 mmol = 97 %) als weißer Feststoff
 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $M_r = 226.27$ g/mol $R_f = 0.28$ (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)

CHN: ber.: 79.62 % C 6.24 % H --- % N
gef.: 79.34 % C 6.20 % H --- % N

M⁺: ber.: 226.0994 g/mol
gef.: 226.0989 g/mol

Drehwert: Gef.: $[\alpha]_D = -30.0^\circ$ ($c = 1.04$ in MeOH, Edukt **5a**: 86 %ee)
Lit.: $[\alpha]_D = -32.5^\circ$ ($c = 0.4$ in MeOH, (S))¹⁰⁰

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 3.31$ -3.41 (m: überlagertes AB-System, 2 H, CH_2); 3.57 (S_{breit} , 1 H, OH); 5.33 (dd, J 7.0/ 5.1 Hz, 1 H, CH); 7.3-7.59/ 7.9-7.96 (m/ m, 10 H, 2 x CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 47.4$ (CH_2); 70.1 (CH); 125.8/ 128.2/ 128.6/ 128.7 (2 x $\text{CH}_{\text{m/o}}$); 127.7/ 133.6 (2 x CH_p); 136.7/ 143.1 (2 x C_i); 200.1 (CO)

8.8.3.3 (R)-(+)-1-Hydroxy-1-phenyl-nonan-3-on (9l)**Darstellung:** 1.06 mmol-Ansatz**Reinigung:** Säulenchromatographie**Produkt:** 240 mg (1.02 mmol = 97 %) als farbloses Öl
 $C_{15}H_{22}O_2$ $M_r = 234.33$ g/mol $R_f = 0.47$ (Kieselgel; PE : DE = 2 : 1)**CHN:**
ber.: 76.88 % C 9.46 % H --- % N
gef.: 76.10 % C 9.64 % H --- % N**M⁺:**
ber.: 234.16198 g/mol
gef.: 234.16178 g/mol**Drehwert:** gef.: $[\alpha]_D = +37.40^\circ$ (c = 1.46 in CH_2Cl_2 , Edukt **9a**: 94 %ee)
Lit.: keine homochirale Verbindung**¹H-NMR (CDCl₃/TMS)** $\delta = 0.87$ (t, J 7.0 Hz, 3 H, CH_3); 1.26 (m_c, 6 H, $(CH_2)_3-CH_3$); 1.56 (m_c, 2 H, $CO-CH_2-CH_2$); 2.41 (t, J 7.5 Hz, $CO-CH_2-CH_2$); $2.77/ 2.85$ (dd/ dd, J 17.3/ 3.6 Hz/ J 17.4/ 8.8 Hz, 2 H, $CH-CH_2-CO$); 3.42 (s_{breit}, 1 H, OH); 5.14 (dd, J 8.8/ 3.5 Hz, 1 H, CH); $7.24-7.37$ (m, 5 H, CH_{arom})**¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)** $\delta = 13.9$ (CH_3); $22.4/ 23.6/ 28.9/ 31.5$ ($(CH_2)_4-CH_3$); 43.7 ($CO-CH_2-CH_2$); 51.0 ($CH-CH_2-CO$); 70.0 (CH); $125.6/ 128.5$ ($CH_{m/o}$); 127.6 (CH_p); 143.1 (CH_p); 211.3 (CO)**8.8.4 1,3-Diole****8.8.4.1 (R)-(+)-1-Phenyl-propan-1,3-diol (22b)****Darstellung:** 2.259 mmol-Ansatz**Reinigung:** Säulenchromatographie**Produkt:** 79 % (271 mg = 1.481 mmol) als farblose Lösung
 $C_9H_{12}O_2$ $M_r = 152.19$ g/mol $R_f = 0.33$ (Kieselgel; Ether)**CHN:**
ber.: 71.03 % C 7.95 % H --- % N
gef.: 70.11 % C 7.90 % H --- % N

M⁺: ber.: 152.084 g/mol
gef.: 152.084 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = +62.15^\circ$ (c = 1.30 in CHCl₃, Enamin **14b**: 95 %ee)
Lit.: $[\alpha]_D = +63^\circ$ (c = 1 in CHCl₃, (R))¹⁰³

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 1.83-2.01 (m, 2 H, CH-CH₂); 3.17 (s_{breit}, 2 H, 2 x OH); 3.78 (m_c, 2 H, CH₂OH); 4.89 (dd, J 8.7/ 3.9 Hz, 1 H, CH); 7.23-7.36 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = 40.4 (CH-CH₂); 61.1 (CH₂OH); 73.9 (CH); 125.6/ 128.4 (CH_{m/o}); 127.5 (CH_p); 144.3 (C_i)

8.8.4.2 (R)-(-)-1,3-Butandiol (22c)

Darstellung: 1.4 mmol-Ansatz über zwei Schritte

Reinigung: Microdestillation

Produkt: 71 % (90 mg = 1.00 mmol) als farbloses Öl
C₄H₁₀O₂ M_r = 90.12 g/mol Sdp.: 95 °C (10 mbar)

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -22.7^\circ$ (c = 1.0 in Ethanol, Edukt **16c**: 78 %ee)
Lit.: $[\alpha]_D = -29.0^\circ$ (c = 1.0 in Ethanol)¹⁰⁴

CHN: ber.: 53.31 % C 11.18 % H --- % N
gef.: 53.19 % C 11.59 % H --- % N

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 1.24 (d, J 6.2 Hz, 3 H, CH₃); 1.70 (m_c, 2 H, CH-CH₂); 2.57 (s_{breit}, 2 H, 2 x OH); 3.85 (m_c, 2 H, CH₂-OH); 4.07 (m_c, 1 H, CH)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 23.8 (CH₃); 40.1 (CH-CH₂); 61.6 (CH₂-OH); 68.2 (CH)

8.8.4.3 (R)-(-)-1,3-Hexandiol (22e)

Darstellung: 2.35 mmol-Ansatz

Reinigung: Destillation + präp. GC

Produkt: 58 % (162 mg = 1.37 mmol) als farbloses Öl
C₆H₁₄O₂ M_r = 118.17 g/mol Sdp.: 70 °C (10^{-1.5} Torr)

CHN: ber.: 60.98 % C 11.94 % H --- % N
 gef.: 60.14 % C 12.19 % H --- % N

M⁺-H₂O: ber.: 100.089 g/mol
 gef.: 100.089 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -10.8^\circ$ (c = 1.60 in Ethanol, Edukt **16e**: 97 %ee)
 Lit.: $[\alpha]_D = -10.5^\circ$ (c = 1.45 in Ethanol, (*R*))¹⁰⁵

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.94 (t, *J* 7.1 Hz, 3 H, CH₃); 1.29-1.57 (m, 4 H, CH₂-CH₂); 1.60-1.78 (m, 2 H, CH₂-CH₂OH); 2.62 (s, 2 H, 2 x OH); 3.78-3.92 (m, 3 H, CH-OH/ CH₂-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = 14.0 (CH₃); 18.7 (CH₂-CH₃); 38.3/ 40.0 (CH₂-CH-CH₂); 61.7 (CH₂OH); 71.9 (CH)

8.8.4.4 (*R*)-(-)-1,3-Heptandiol (**22f**)

Darstellung: 1.29 mmol-Ansatz

Reinigung: Mikrodestillation

Produkt: 79 % (134 mg = 1.02 mmol) als farbloses Öl
 C₇H₁₆O₂ M_r = 132.20 g/mol Sdp.: 95 °C (1 Torr)

CHN: ber.: 63.60 % C 12.20 % H --- % N
 gef.: 63.36 % C 12.69 % H --- % N

M⁺-H₂O: ber.: 114.1045 g/mol
 gef.: 114.1049 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -1.67^\circ$ (c = 1.20 in CHCl₃, Edukt **16f**: >98 %ee)
 Lit.: $[\alpha]_D = -1.94^\circ$ (c = 1.64 in CHCl₃, (*R*))¹⁰⁶
 $[\alpha]_D = +9.6^\circ$ (c = 5 in Ethanol, (*S*))¹⁰⁷

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.91 (t, *J* 7.0 Hz, 3 H, CH₃); 1.25-1.78 (m, 8 H, 4 x CH₂); 2.59 (s_{breit}, 2 H, 2 x OH); 3.79-3.92 (m, 3 H, CH-OH/ CH₂-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 14.0 (CH₃); 22.6/ 27.7/ 37.4/ 38.3 (4 x CH₂); 61.5 (CH₂-OH); 72.0 (CH)

8.8.4.5 (*R*)-(-)-1,3-Tetradecandiol (22g)

Darstellung: 1.50 mmol-Ansatz

Reinigung: Kugelrohrdestillation

Produkt: 338 mg (1.44 mmol = 96 %) als weißer Feststoff.
 $C_{14}H_{30}O_2$ $M_r = 230.39$ g/mol Sdp.: 95 °C ($10^{-2.5}$ Torr)

CHN: ber.: 72.99 % C 13.12 % H --- % N
gef.: 72.77 % C 13.59 % H --- % N

$M^+ - 2xH_2O$: ber.: 194.203 g/mol
gef.: 194.201 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -4.23^\circ$ ($c = 1.89$ in Ethanol, Edukt **16g**: 98%ee)
Lit.: $[\alpha]_D = +3.5^\circ$ ($c = 1.8$ in Ethanol, (*S*))¹⁰⁸

1H -NMR ($CDCl_3$ /TMS)

$\delta = 0.88$ (t, J 6.8 Hz, 3 H, CH_3); 1.20-1.76 (m, 22 H, 11 x CH_2); 2.87 (S_{breit} , 2 H, 2 x OH); 3.76-3.90 (m, 3 H, CH_2OH / $CHOH$)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$ / $CDCl_3$)

$\delta = 14.0$ (CH_3); 22.6/ 25.5/ 29.3/ 29.6/ 29.6/ 29.6/ 29.6/ 29.6/ 31.9/ 37.8/ 38.4 (11 x CH_2); 61.6 (CH_2OH); 72.1 (CH)

8.8.5 β -Hydroxysäuren

8.8.5.1 (*R*)-3-Hydroxy-3-phenyl-propionsäure (25b)

Darstellung: 1 mmol-Ansatz

Reinigung: sauer-alkalisch-sauer

Produkt: 136 mg (0.82 mmol = 82 %) als gelber Feststoff
 $C_9H_{10}O_3$ $M_r = 166.17$ g/mol

CHN: ber.: 65.05 % C 6.07 % H --- % N
gef.: 64.94 % C 6.07 % H --- % N

M⁺: (Probe verdampft schlecht – zu polar)

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 2.75/ 2.84 (dd/ dd, *J* 16.5/ 3.5 Hz/ *J* 16.4/ 9.2 Hz, 2 H, CH₂); 5.15 (dd, *J* 9.0/ 3.5 Hz, 1 H, CH); 7.27-7.41 (m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 43.1 (CH₂); 70.3 (CH); 125.7/ 128.6 (CH_{m/o}); 128.1 (CH_p); 142.1 (C_i); 177.2 (COOH)

8.8.5.2 (R)-(-)-3-Hydroxypentansäure (25d)

Darstellung: 1.38 mmol-Ansatz

Reinigung: ausethern (alkalisch – sauer)
bei anschließender Kugelrohrdestillation teilweise Zersetzung: Ausbeute 42%

Produkt: 90 % (146 mg = 1.24 mmol) als farbloses Öl
C₅H₁₀O₃ M_r = 118.13 g/mol

CHN:	ber.:	50.84% C	8.53% H	--- % N
	gef.:	47.11% C	8.72% H	--- % N

M⁺-CH₃:	ber.:	100.052 g/mol
	gef.:	100.051 g/mol

Drehwert: gem: [α]_D = -33.13° (c = 1.13 in CHCl₃, Edukt **16d**: 97%ee)
Lit.: [α]_D = -37.6° (c = 1.25 in CHCl₃, (R))¹⁰⁹
Lit.: [α]_D = -37.2° (c = 1.00 in CHCl₃, (R))¹¹⁰

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.97 (t, *J* 7.4 Hz, 3 H, CH₃); 1.55 (m_c, 2 H, CH₂-CH₃); 2.47/ 2.57 (dd/ dd, *J* 16.4/ 9.0 Hz/ *J* 16.4/ 3.1 Hz, 2 H, CH₂-COOH); 3.93-4.02 (m, 1 H, CH); 6.05 (s_{breit}, 2 H, CHOH···HOOC)

¹³C-NMR (CDCl₃/ CDCl₃)

δ = 9.7 (CH₃); 29.4 (CH₃-CH₂); 40.6 (CH₂-COOH); 69.4 (CH); 177.5 (COOH)

8.8.5.3 (*R*)-(-)-3-Hydroxy-heptansäure (25f)

Darstellung: 1.32 mmol-Ansatz

Reinigung: HPLC

Produkt: 49 % (95 mg = 0.651 mmol) als farbloses Öl
 $C_7H_{14}O_3$ $M_r = 146.18$ g/mol

CHN: ber.: 57.51 % C 9.65 % H --- % N
gef.: 57.37 % C 9.74 % H --- % N

M⁺-H₂O: ber.: 128.08373 g/mol
gef.: 128.08463 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -23.1^\circ$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2 , Edukt **16f**: > 98 %ee)
Lit.: keine homochirale Verbindung

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.91$ (t, J 7.0 Hz, 3 H, CH₃); 1.27-1.62 (m, 6 H, CH₂-CH₂-CH₂); 2.47/ 2.57 (dd/ dd, J 16.6/ 8.9 Hz/ J 16.6/ 3.2 Hz, 2 H, CH₂-COOH); 4.04 (m_c, 1 H, CH); 6.60-7.80 (Sbreit, 1 H, OH)

¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 13.9$ (CH₃); 22.5/ 27.6/ 36.2/ 41.2 (4 x CH₂); 68.2 (CH); 177.5 (COOH)

8.8.5.4 (*R*)-(-)-3-Hydroxy-tetradecansäure (25g)

Darstellung: 1.23 mmol-Ansatz

Reinigung: 2-mal umkristallisiert und HPLC

Produkt: 73 % (219 mg = 0.898 mmol) als weißer Feststoff nach 2-mal Umkristallisieren in Petrolether
 $C_{14}H_{28}O_3$ $M_r = 244.37$ g/mol Smp: 72 °C (Lit: 71-71.5 °C)¹⁷

CHN: ber.: 68.81 % C 11.55 % H --- % N
gef.: 68.53 % C 11.62 % H --- % N

M⁺-H₂O: ber.: 226.1933 g/mol
gef.: 226.1931 g/mol

Drehwert: gef.: $[\alpha]_D = -16.3^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3 , Edukt **16g**: 97 %ee)
 Lit.: $[\alpha]_D = -16^\circ$ ($c = 2$ in CHCl_3 , (R))¹¹¹
 Lit.: $[\alpha]_D = -15.5^\circ$ ($c = 0.68$ in CHCl_3 , (R))¹¹²
 Lit.: $[\alpha]_D = -16.2^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3 , (R))¹¹³
 Lit.: $[\alpha]_D = -16.2^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3 , (R))¹⁷

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 0.88$ (t, J 6.8 Hz, 3 H, CH₃); 1.20-1.60 (m, 20 H, 10 x CH₂); 2.48/ 2.58 (dd/ dd, J 16.6/ 8.9 Hz/ 16.5/ 3.2 Hz, 2 H, CH-CH₂-COOH); 4.04 (m, 1 H, CH)

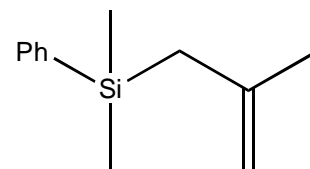
¹³C-NMR (CDCl₃/TMS)

$\delta = 14.0$ (CH₃); 22.7/ 25.4/ 29.3/ 29.5/ 29.5/ 29.6/ 29.6/ 29.6/ 31.9/ 36.6/ 41.1 (11 x CH₂); 68.1 (CH)

8.9 Nebenprodukte

Da die Lochmann-Schlosser-Base nicht das *E*-Enamin **13d** deprotoniert greift es das Lösungsmittel TBME an, das dann anschließend mit DMPSCl silyliert wird.

8.9.1.1 (2-Methyl-allyl)-phenyl-silan (35)



Darstellung: 5 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie, Kugelrohrdestillation und präparatives GC

Produkt: 19 % (174 mg = 0.92 mmol) als farblose Lösung
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{OSi}$ $M_r = 190.36$ g/mol

CHN: ber.: 75.71 % C 9.53 % H --- % N
 gef.: 75.81 % C 9.77 % H --- % N

M⁺: ber.: 190.118 g/mol
 gef.: 190.118 g/mol

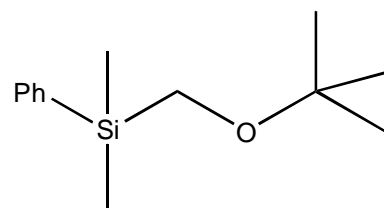
Lit.: keine

¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.31 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 1.61 (s, 3 H, CH₃); 1.77 (s, 2 H, CH₂); 4.47/ 4.59 (s/ s, 2 H, =CH₂); 7.31-7.37/ 4.49-7.55 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = -2.9 (Si(CH₃)₂); 25.2 (CH₃); 27.7 (CH₂); 108.8 (=CH₂); 127.7/ 133.6 (CH_{m/o}); 128.9 (CH_p); 139.1 (C_i); 143.3 (C)

8.9.1.2 *tert*-Butoxymethyl-dimethyl-phenyl-silan (32)

Darstellung: 5 mmol-Ansatz

Reinigung: Säulenchromatographie, Kugelrohrdestillation und präparatives GC

Produkt: 29 % (317 mg = 1.43 mmol) als farblose Lösung
C₁₃H₂₂OSi M_r = 222.40 g/mol

CHN: ber.: 70.21 % C 9.97 % H --- % N
 gef.: 70.38 % C 10.30 % H --- % N

M⁺-CH₃: ber.: 207.1205 g/mol
 gef.: 207.1211 g/mol

Lit.: keine

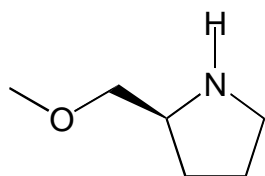
¹H-NMR (CDCl₃/TMS)

δ = 0.29 (s, 6 H, Si(CH₃)₂); 1.12 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 3.13 (s, 2 H, CH₂); 7.30-7.36/ 7.54-7.59 (m/ m, 5 H, CH_{arom})

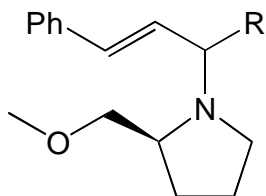
¹³C-NMR (CDCl₃/CDCl₃)

δ = -4.5 (Si(CH₃)₂); 27.0 (C(CH₃)₃); 52.7 (CH₂); 73.3 (C); 127.6/ 133.9 (CH_{m/o}); 128.9 (CH_p); 138.5 (C_i)

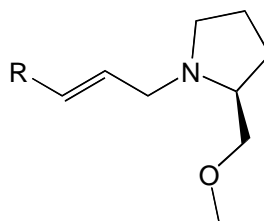
9 Formelverzeichnis



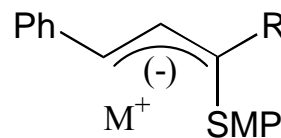
1



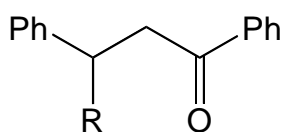
2a: CN
2b: Ph
2c: Me
2d: Hex



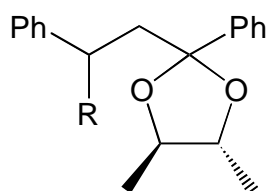
3a: H
3b: Ph
3c: Me



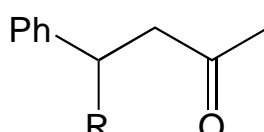
4b: Ph
4c: Me
4d: Hex



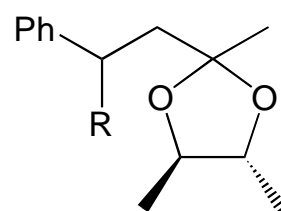
5a: SiMe₂Ph
5b: SiMe₃
5c: SiMe₂F
5d: OH
5e: CH₃



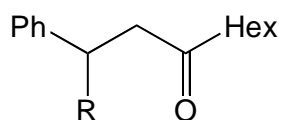
6a: SiMe₂Ph
6b: SiMe₃



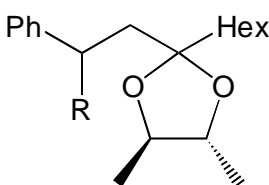
7a: SiMe₂Ph
7b: SiMe₃
7c: SiMePh₂
7d: Me
7e: Et
7f: Pr
7g: Bu
7h: Oct
7i: *i*-Pr
7j: Allyl
7m: CO₂Me
7n: SiFMe₂
7o: OH
7p: SiF₂Me



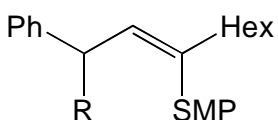
8a: SiMe₂Ph
8b: SiMe₃
8c: SiMePh₂
8d: Me
8e: Et
8f: Pr
8g: Bu
8h: Oct
8i: *i*-Pr
8j: Allyl
8l: CO₂Me
8m: H



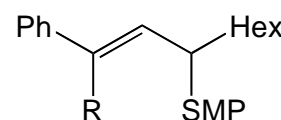
9a: SiMe₂Ph
9b: SiMe₃
9c: Me
9d: Et
9e: Pr
9f: *i*-Pr
9g: Allyl
9h: MeS
9i: D
9j: H
9k: SiMe₂F
9l: OH



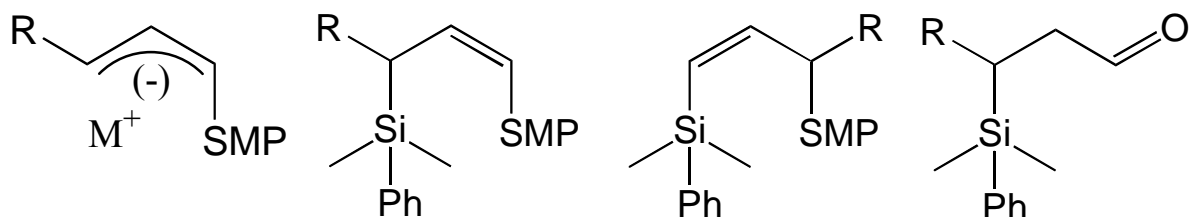
10a: SiMe₂Ph
10b: SiMe₃
10c: Me
10d: Et
10e: Pr
10f: *i*-Pr
10g: Allyl
10h: MeS
10i: D
10j: H



11a: SiMe₂Ph
11b: SiMe₃
11c: Me
11d: Et
11e: Pr
11f: *i*-Pr
11g: Allyl
11h: MeS
11i: D
11j: H



12a: SiMe₂Ph
12b: SiMe₃
12c: Me
12d: Et
12e: Pr
12f: *i*-Pr
12g: Allyl
12h: MeS
12i: D
12j: H

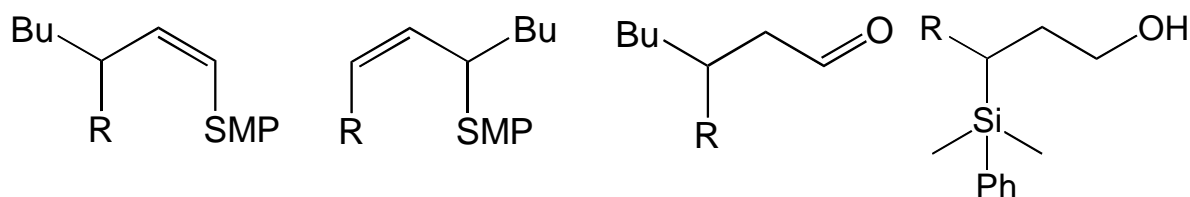


13a: H
13b: Ph
13c: SiMe₂Ph
13d: Me
13e: SiMe₃
13f: SiMePh₂
13g: SiMe₂^tBu

14a: H
14b: Ph
14c: Me
14d: Et
14e: Pr
14f: Bu
14g: Und
14h: Pentad.
14i: *i*-Pr
14j: TMS
14k: MeS
14l: Bz
14m: Allyl

15a: H
15b: Ph
15c: Me
15d: Et
15e: Pr
15f: Bu
15g: Und
15h: Pentad.
15i: *i*-Pr
15j: TMS
15k: MeS
15l: Bz
15m: Allyl

16a: H
16b: Ph
16c: Me
16d: Et
16e: Pr
16f: Bu
16g: Und
16h: Pentad.
16i: *i*-Pr
16j: TMS
16k: MeS
16l: Bz
16m: Allyl

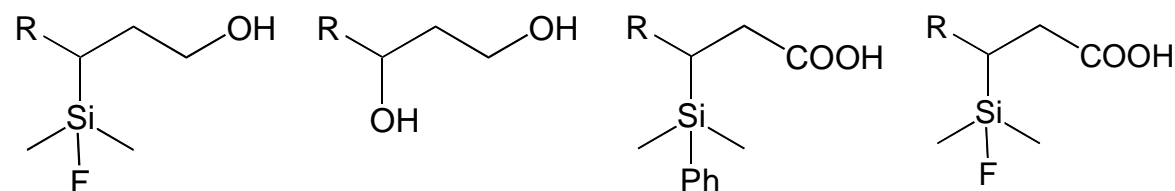


17a: TMS
17b: DPMS
17c: TBDMS

18a: TMS
18b: DPMS
18c: TBDMS

19a: TMS
19b: DPMS
19c: TBDMS

20b: Ph
20c: Me
20d: Et
20e: Pr
20f: Bu
20g: Und

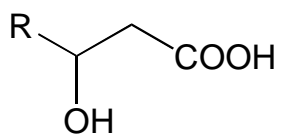


21b: Ph
21c: Me
21d: Et
21e: Pr
21f: Bu
21g: Und

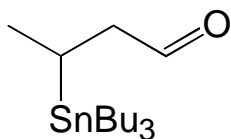
22b: Ph
22c: Me
22d: Et
22e: Pr
22f: Bu
22g: Und

23b: Ph
23c: Me
23d: Et
23e: Pr
23f: Bu
23g: Und

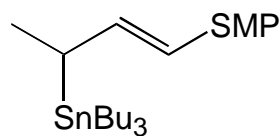
24b: Ph
24c: Me
24d: Et
24e: Pr
24f: Bu
24g: Und



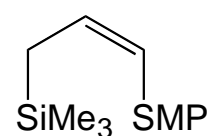
25b: Ph
 25c: Me
 25d: Et
 25e: Pr
 25f: Bu
 25g: Und



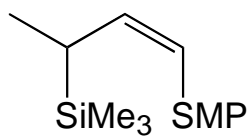
26



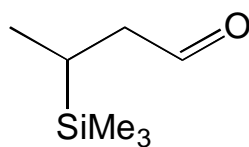
27



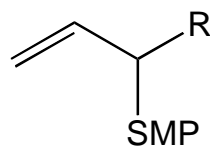
28



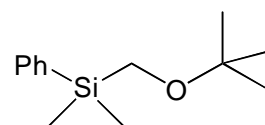
29



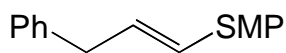
30



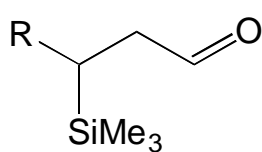
31a: SiMe₂Ph
 31b: Me



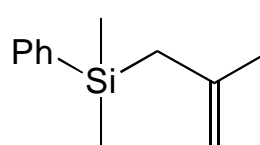
32



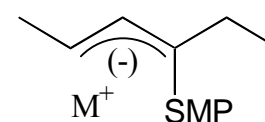
33



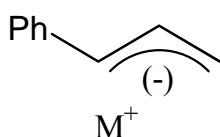
34: Ph



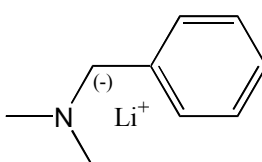
35



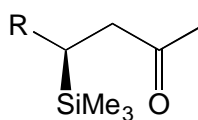
36



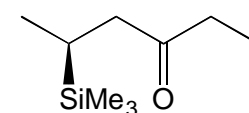
37



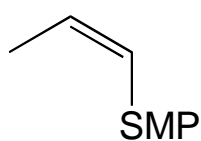
38



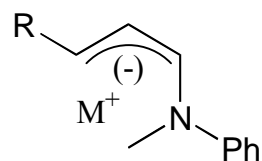
39a: *i*-Pr
 39b: *n*-Pent
 39c: Me



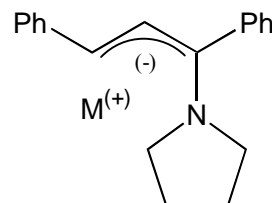
40



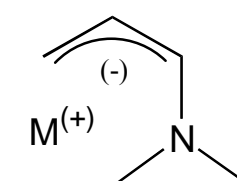
41



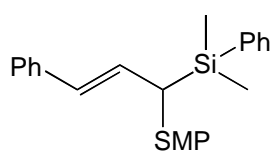
42a: Ph
 42b: H



43



44



45

10 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert	KOT	Kalium- <i>tert</i> -Butanol
äq	Äquivalent	Lit.	Literatur
ber.	berechnet	LM	Lösungsmittel
Bz	Benzyl	M ⁺	Hochaufgelöster Molionenpeak
Bu	Butyl		Oder Metallion
C ₆ D ₆	deutertes Benzol	Me	Methyl
CDCl ₃	deutertes Chloroform	min	Minuten
CH _{arom}	Phenylprotonen	M _r	Molmasse
CH _{m/o}	<i>meta</i> - und <i>para</i> -Kohlenstoffe	NMR	Kernresonanz
CHN	Elementaranalyse	NOE	Nuklearer Overhauser-Effekt
CH _p	<i>para</i> -Kohlenstoff	PE	Petrolether
C _i	<i>ipso</i> -Kohlenstoff	Pentad	Pentadecyl
d ₈ -THF	deutertes Tetrahydrofuran	Ph	Phenyl
DABCO	1.4-Diazabicyclo[2.2.0]octan	Pr	Propyl
de	Diastereomenüberschuss	RT	Raumtemperatur
DE	Diethylether	R _t	Retentionszeit
DMPS	Dimethylphenylsilyl	Sdp.	Siedepunkt
DMSO	Dimethylsulfoxid	SMP	(S)-2-Methoxymethylpyrrolidin
DPMS	Diphenylmethylsilyl	Smp.	Schmelzpunkt
ee	Enantiomenüberschuss	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
EI ⁺	Elektrophil	TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
Et	Ethyl	<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
GC	Gaschromatographie	Temp.	Temperatur
gef.	Gefunden	THF	Tetrahydrofuran
h	Stunden	TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethyldiamin
Hex	Hexyl	TMS	Trimethylsilyl / Tetramethylsilan
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid	ün	über Nacht
Hz	Hertz	Und	Undecyl
Indukt.	Induktion	UV	Ultraviolett
ⁱ Pr	Isopropyl		

11 Literaturverzeichnis

- ¹ Rietschel, E.T.; Kirikae, T.; Schade, F.U.; Ulmer, A.J.; Holst, O.; Brade, H.; Schmidt, G.; Mamat, U.; Grimmecke, H.-D.; Kusumoto, S.; Zähringer, U. *Immunol.* **1993**, *187*, 169-190
- ² Luderitz, O.; Galanos, C.; Lehmann, V.; Meyer, H.; Rietschel, E.T.; Wechesser, J. *Naturwissenschaften* **1978**, *65*, 578
- ³ Takada, H.; Kotani, S. *Crit. Rev. Microbiol.* **1989**, *16*, 477-523
- ⁴ Westphal, O.; Lüderitz, O. *Angew. Chem.* **1954**, *13*, 407-417
- ⁵ Zähringer, U.; Lindner, B.; Seydel, U.; Rietschel, E.T.; Naoki, H.; Unger, F.M.; Imoto, M.; Kusumoto, S.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6321-6324
- ⁶ Imoto, M.; Yoshimura, H.; Shimamoto, T.; Sakaguchi, N.; Kusumoto, S.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2197-2204/ 2205-2214
Akamatsu, S.; Ikeda, K.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 288-296
- ⁷ Sugai, T.S.; Ritzén, H.; Wong, C.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1051-1058
- ⁸ Landi, J.J.; Garofalo, L.M.; Ramig, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 277-280
- ⁹ Hogan, S.; Fleury, A.; Hadvary, P.; Lengsfeld, H.; Meier, M.K.; Triscari, J.; Sullivan, A.C. *Int. J. Obes.* **1983**, *11*, (Suppl. 3), 35-42
Hadvary, P.; Lenfield, H.; Barbier, P.; Fleury, A.; Hochuli, H.; Kupfer, E.; Meier, M.K.; Schneider, F.; Weibel, E.; Widmer, U. *Int. J. Obes.* **1987**, *11*, (Suppl. 2), 21
- ¹⁰ Vining, L.C.; Taber, W.A. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 1579-1584
- ¹¹ Ledederer, E.; Adam, A.; Ciorbaru, R.; Petit, J.-F.; Wietzerbin, J. *Molecular & Cellular Biochemistry* **1975**, *7*, 87-104
Lederer, E. *J. Med. Chem.* **1980**, 23.819-825
- ¹² Schildknecht, H.; Koop, K. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 110-116
- ¹³ Boylan, D.B.; Scheuer, P.J. *Science* **1967**, *155*, 52-56
Yoshikawa, M.; Sugimura, T.; Tai, A. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 37-40
- ¹⁴ Tai, A.; Nakahata, M.; Harada, T.; Izumi, Y.; Kusumoto, S.; Inage, M.; Shiba, T. *Chem. Lett.* **1980**, 1125-1126
Nakahata, M.; Imaida, M.; Ozaki, H.; Harada, T.; Tai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2186-2189
Nakagawa, S.; Sugimura, T.; Tai, A. *Chem. Lett.* **1998**, 1257-1258

- ¹⁵ Keegan, S.D.; Hagen, S.R.; Johnson, D.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 3559-3564
- ¹⁶ Christ, W.J.; McGuinness, P.D.; Asano, O.; Wang, Y.; Mullarkey, M.A.; Perez, M.; Hawkins, L.D.; Blythe, T.A.; Dubuc, G.R.; Robidoux, A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3637-3638
- ¹⁷ Uta, M.; Watabu, H.; Higashi, H.; Sakai, T.; Tsuboi, S.; Torii, I. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3917-3921
eine Verbingung: Uta, M.; Higashi, H.; Takeda, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1368-1369
- ¹⁸ Nakahata, M.; Imaida, M.; Ozaki, H.; Harada, T.; Tai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2186-2189
- ¹⁹ Deng, M.-Z.; Lu, D.-A.; Xu, W.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 21, 1478-1479
- ²⁰ Sugai, T.S.; Ritzén, H.; Wong, C.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1051-1058
- ²¹ allgemein: Chen, C.-S.; Sih, C.J. *Angew. Chem.* **1989**, 101, 711-724; *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* **1989**, 28, 695-707
Drueckhammer, D.G.; Hennnen, W.J.; Pederson, R.L.; Barbas III, C.F.; Gautheron, C.M.; Krach, T.; Wong, C.-H. *Synthesis* **1991**, 499-525
- ²² Oikawa, M.; Kusumoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 961-966
- ²³ Jadhav, P.K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4763-4766
- ²⁴ Huang, G.; Hollingsworth, R.I. *Tetrahendron* **1998**, 54, 1355-1360
- ²⁵ Huang, G.; Hollingsworth, R.I. *Tetrahendron: Asymmetry* **1998**, 9, 4113-4115
- ²⁶ Koert, U. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, 43, 1068-1074
Machajewski, T.D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406-1430
Carreira, E.M. in „Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III“, Ed.: Eric.N. Jacobson, Andreas Pfeifer und Hisashi Yamamoto, Springer-Verlag
- ²⁷ Machajewski, T.D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406-1430
- ²⁸ Seebach, D. *Angew. Chem.* **1979**, 91.259-362; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239
- ²⁹ Ahlbrecht, H. *Chimia* **1977**, 31, 391-403
- ³⁰ Ahlbrecht, H.; Bonnet, G.; Enders, D.; Zimmermann, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3175-3178
- ³¹ Ahlbrecht, H.; Beyer, U. *Synthesis* **1999**, 365-390
- ³² Yamamoto, Y.; Aso, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207

- ³³ Gompper, R.; Wagner, H.-U. *Angew. Chem.* **1976**, 88, 389-422; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 321
- ³⁴ Hoppe, D. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 930-946; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 932
- ³⁵ Ahlbrecht, H.; Rauchschwalbe, G. *Synthesis* **1973**, 417-420
Ahlbrecht, H.; Rauchschwalbe, G. *Synthesis* **1974**, 663-665
- ³⁶ Ahlbrecht, H.; Eichler, J. *Synthesis* **1974**, 672-674
- ³⁷ Übersichtsartikel: Beak, P.; Meyers, A.I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356-363
Pippel, D.J.; Curtis, M.D.; Du, H.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2-3
- ³⁸ Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastiani, B.; Grass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreez, N.P.; Ehrig, V.; Langer, G.; Nüssler, C.; Oei, H.-A.; Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 60, 301-325
Enders, D.; Kipphardt, H. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1985**, 33, 882-888
Enders, D. Klatt, M. in „*Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Reagents, Auxiliaries and Catalysts for C-C Bond Formation*“ Ed. R.M. Coates and S.E. Denmark, John Wiley & Sons Ltd
Enders, D. Klatt, M. *Synthesis* 1996, 1403-1418
- ³⁹ Ahlbrecht, H.; Enders, D.; Santowski, L.; Zimmermann, G. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1995-2004
- ⁴⁰ Ahlbrecht, H.; Boche, G.; Harms, K.; Marsch, M.; Sommer, H.; *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1853-1858
- ⁴¹ Ahlbrecht, H.; Schmidt, R.; Bayer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1371-1377
- ⁴² Ahlbrecht, H.; Sommer, H. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 829-836
- ⁴³ L. Lochmann, J. Pospisil, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 257
M. Schlosser, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 8, 9
- ⁴⁴ Ahlbrecht, H.; Kramer, A. *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1161-1168
- ⁴⁵ Ahlbrecht, H.; Weber, P. *Synthesis* **1989**, 117-120
Ahlbrecht, H.; Weber, P. *Synthesis* **1992**, 1018-1025
- ⁴⁶ Tamao, K.; Kakui, T.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2268-2269
Tamao, K.; Kakui, T.; Akita, M.; Iwahara, T.; Kanatani, R.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron* **1983**, 39, 983-990
- ⁴⁷ Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, 2, 1694-1696
- ⁴⁸ Elektronische Effekte des Siliziums:

- a) β -destabilisierender Effekt auf Anionen: Lin, L.Ch.; Li, Y.Ch.; Lin, Ch.Ch.; Hwu, J.R. *Chem. Commun.* **1996**, 509-510
- b) α -, β - und γ -Effekt auf positive Ladung: Lambert, J.B. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2677-2689
- c) α -stabilisierender Effekt auf Anionen: Zhang, Sh.; Zhang, X.-M.; Bordwell, F.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 602-606
Brinkmann, E.A.; Berger, S.; Brauman, J.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8304-8310
- d) Ein Versuch zum Nachbargruppeneffekt in β -Position: Tanio, K.; Yoshitani, N.; Moriyama, F.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4206-4207
- e) Nachbargruppeneffekt in β -Position (Übersichtsartikel): Crump, R.A.N.C.; Fleming, I.; Hill, J.H.M.; Parker, D.; Reddy, L.; Waterson, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3277-3294
- f) NMR-Studien an Silyllithium: Fraenkel, G.; Chow, A.; Winchester, W.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1382-1386/ 2582-2585; Fraenkel, G.; Cabral, J.; Lanter, C.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1302-1310
- g) Stabilisierung der negativen Ladung durch Polarisierung: Lambert, C.; Schleyer, P.v.R. „Freie Carbanionen“ in *Houben-Weyl Band E19d (1993)* Seite 1, herausgegeben von Michael Hanack
- h) Röntgenstruktur zu Polarisierung: Abele, B.C.; Strohmman, C. „*Organosilicon Chemistry III*“, Seiten 206-210, Wiley-VCH, herausgegeben von N. Auner und J. Weis
- i) Silyllithyl-Anionen in der Org. Synthese: Chan, T.H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1279-1292
- ⁴⁹ Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D.C.; Plaut, H.E.; Sanderson, Ph.E.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 317-337
- ⁵⁰ Eaborn, C.J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 43-57
- ⁵¹ Bennetau, B.; Dunogues, J. *Synlett* **1993**, 171-176
- ⁵² Buncel, E.; Davies, A.G. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1550-1556
- ⁵³ Tamao, K.; Hayashi, T.; Ito, Y. in „*Frontiers of Organosilicon Chemistry*“, Ed. A.R. Bassindale und P.P. Gaspar, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991, 197-207
- ⁵⁴ Übersichtsartikel: Jones, G.R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7599-7662
- ⁵⁵ Murakami, M.; Suginome, M.; Fujimoto, K.; Nakamura, H.; Andersson, Ph.G.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6487-6498
Angelaud, R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2025-2036

- Review-Artikel: Fensterbank, L.; Malacri, M.; Sieburth, S. McN. *Synthesis* **1997**, 813-854
- Review-Artikel: Schnizer, D. in „Highlights in Organic Chemistry II“, Ed.: H. Waldmann, Wiley-VCH
- ⁵⁶ Chan, T.H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1279-1292
- ⁵⁷ Lamothe, S.; Chan, T.H. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 1847-1850
- ⁵⁸ Ager, D.J.; Fleming, I.; Patel, S.K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2520-2526
- Bernhard, W.; Fleming, I.; Waterson, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 28-29
- ⁵⁹ Fleming, I.; Kindon, N.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 303-316
- ⁶⁰ Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1994**, 50, 335-346
- ⁶¹ Enders, D.; Nakai, S. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1833-1836
- Enders, D.; Nakai, S. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 219-226
- ⁶² Oppolzer, W.; Mills, R.J.; Pachinger, W.; Stevenson, T. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1542-1545
- ⁶³ Ahlbrecht, H.; Enders, D.; Santowski, L.; Zimmermann, G. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1995-2004
- Ahlbrecht, H.; Bonnet, G.; Enders, D.; Zimmermann, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3175-3178
- ⁶⁴ Seebach, D.; Kalinowski, H.O.; Bastani, B. et. al. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 301.
- ⁶⁵ Sommer, H. *Dissertation* **1990** Universität Gießen
- ⁶⁶ Suzuki, A.; Miyaura, N. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483
- ⁶⁷ Enders, D.; Kirchhoff, J.; Gerdes, V.; Mannes, D.; Raabe, G.; Runsink, J.; Boche, G.; Marsch, M.; Ahlbrecht, H.; Sommer, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 63-72
- ⁶⁸ Bruylants, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, 33.467/ **1926**, 35, 139
- ⁶⁹ Ahlbrecht, H.; Dollinger, H. *Synthesis* **1985**, 8, 743-748
- ⁷⁰ Sommer, H. *Dissertation* **1990**, Universität Gießen
- ⁷¹ Schädler, H.D.; Riemer, M.; Schroth, W. *Z. Chem.* **1984**, 24, 407
- ⁷² Schlosser, M. „Struktur und Reaktivität polarer Organometalle“, **1973**, Springer-Verlag Berlin
- Elschenbroich, Ch.; Salzer, A. „Organometallchemie“ **1986**, B.G. Teubner-Verlag Stuttgart
- ⁷³ Smid, J. *Angew. Chem* **1972**, 84, 127-176
- ⁷⁴ Eichler, J. *Dissertation* **1976**, Universität Gießen
- ⁷⁵ theoretische Diskussion zu *cis*-Effekt: Bingham, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 535-540

- Houk, K.N.; Stroizer, R.W.; Rondan, N.G.; Fraser, R.R.; Chuaqui-Offermanns, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1426
- ⁷⁶ Weston, J. *Dissertation* **1998**, Universität Gießen
- ⁷⁷ Zimmermann, K. *Dissertation* **1983**, Universität Gießen
- ⁷⁸ Weston, J.; Ahlbrecht, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2289-2306
- ⁷⁹ Wynberg, H.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *25*, 2183
- ⁸⁰ H. Ahlbrecht, H.; Schmidt, R.; Beyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1371-1377
- ⁸¹ V. Schurig, *Merck Kontakte* **1985**, *1*, 54
- ⁸² Kramer, A. *Dissertation* **1995**, Universität Gießen
- ⁸³ Danek, S.K.; Kelly, D.P.; Serelis, A.K.; Steel, P.J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2911-2919
- ⁸⁴ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957-6962
Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580
- ⁸⁵ Sauer, J.; Prah, H. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1917-1927
- ⁸⁶ Young, R.N. *Progress in NMR Spectroscopy* **1979**, *12*, 261-286
- ⁸⁷ O'Brien, D.H.; Russel, C.R.; Hart, A.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 7427-7429
- ⁸⁸ Wiberg, K.B.; Hammer, J.D.; Keith, T.A.; Zlim, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 323-326
- ⁸⁹ Sandel, V.R.; McKinley, S.V.; Freedmann, H.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 495-497
- ⁹⁰ Harbach, J. *Dissertation* **1994**, Universität Giessen
Ahlbrecht, H.; Harbach, J.; Hauck, T.; Kalinowski, H.-O. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1753
Hoffmann, R.W.; Rühl, T.; Harbach, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 725
- ⁹¹ Valenca, A. *Diplomarbeit* **1997**, Universität Gießen
- ⁹² Zimmermann, G. *Dissertation* **1985**, Universität Gießen
- ⁹³ Santowski, L. *Dissertation* **1992**, Universität Gießen
- ⁹⁴ Corey, E.J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2857-2860
- ⁹⁵ Fröhlich, C. *Dissertation* **1999**, Universität Gießen
- ⁹⁶ Beyer, U. *Dissertation* **2000**, Universität Gießen
- ⁹⁷ Huët, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 63-65
- ⁹⁸ freundlicherweise von Christine Fröhlich zur Verfügung gestellt.
- ⁹⁹ Gawley, R.E.; Low, E.; Zhang, Q.; Harris, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3344-3350
- ¹⁰⁰ Mashraqui, S.H.; Kellogg, R.M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2513-2516

- ¹⁰¹ Rho, H.-S. *Synth. Commun* **1997**, 27, 3887-3894
- ¹⁰² Fauve, A.; Veschambre, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5215-5219
- ¹⁰³ Corey, E.J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2857-2860
- ¹⁰⁴ Breuilles, P.; Oddon, G.; Uguen, D.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6607-6610
- ¹⁰⁵ Crump, D.R. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 1945-1948
- ¹⁰⁶ Yusasa, Y.; Ando, J.; Shibuya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 5, 465-474
- ¹⁰⁷ Taber, D.F.; Deker, P.B.; Silverberg, L.J. *J. Org. Chem* **1992**, 57, 5990-5994
- ¹⁰⁸ Taber, D.F.; Deker, P.B.; Gaul, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7488-7494
- ¹⁰⁹ Zimmermann, J.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1104-1114
- ¹¹⁰ Burk, M.J.; Feaster, J.E.; Harlow, R.L. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 569-592
- ¹¹¹ Ikawa et al *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1035
- ¹¹² Kiso, M.; Tanaka, S.; Tanahashi, M.; Fujishima, Y.; Ogawa, Y.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1986**, 148, 221-234
- ¹¹³ Kikukawa, T.; Tai, A. *Chem. Lett.* **1984**, 1935-1936
- ¹¹⁴ Rauchschwalbe, G. *Dissertation* **1974**, Universität Gießen
- ¹¹⁵ W.G. Kofron und L.M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **41** (1976), 1879
- ¹¹⁶ Hayashi, T., Yamamoto, A., Ito, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 177-180
- ¹¹⁷ Fleming, I., Mwanki, J.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 7, 1237-1248
- ¹¹⁸ Castle, G.H., Ley, S.V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7455-7458
- ¹¹⁹ Palomo, C., Aizpurua, J.M., Iturburu, M., Urchegui, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 240-244
- ¹²⁰ Rho, H.-S. *Synth. Commun* **1997**, 27, 3887-3894

Danksagung

Im Verlauf dieser Arbeit habe ich viel Unterstützung aus dem Institut erfahren, wofür ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken möchte.

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Hubertus Ahlbrecht für die interessante Aufgabenstellung und die Freiheit bei der Bearbeitung bedanken. Ebenso möchte ich mich bei allen Arbeitsgruppenmitgliedern bedanken, die mich bei der praktischen Arbeit unterstützt haben. Insbesondere bedanke ich mich bei Dr. Christine Fröhlich für ihre intensiven Diskussionen und ihre kritische Durchsicht dieses Manuskriptes. Ebenso möchte ich meinem Bruder Stefan für zahlreiche Tipps zum Manuskript danken.

Ich möchte mich bei der gesamten Analytikabteilung bedanken, insbesondere bei der NMR-Abteilung, die stets auf meine speziellen Wünsche eingegangen ist.

Ein besonderer Dank gilt der Laborantin Anna Stabler und dem Praktikanten Volker Lutz für ihre engagierte Mitarbeit.

Neben der genannten fachlichen Hilfe möchte ich insbesondere meiner Frau Irene für ihre immerwährende Unterstützung danken.